

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 344**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/46 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/55 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2007 PCT/US2007/020979**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2008 WO08042279**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2007 E 07839025 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2068816**

54 Título: **Composiciones de uso oral que contienen redes de gel**

30 Prioridad:

29.09.2006 US 848335 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.02.2018

73 Titular/es:

**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)
 One Procter & Gamble Plaza
 Cincinnati, OH 45202, US**

72 Inventor/es:

**DECKNER, GEORGE ENDEL;
 BAIG, ARIF ALI y
 LEBLANC, MICHAEL JUDE**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 656 344 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de uso oral que contienen redes de gel

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición de uso oral que contiene una red de gel.

Antecedentes de la invención

10 La reología de la composición para el cuidado oral, particularmente dentífricos, es muy desafiante para la formulación. La composición no debe ser demasiado espesa, de tal manera que se pueda dispensar fácilmente desde el tubo pero suficientemente espesa para permanecer sobre un cepillo de dientes sin hundirse en las cerdas. La viscosidad de la composición de uso oral debe permanecer estable en el tiempo sin continuar espesándose para que la composición de uso oral permanezca fácil de dispensar durante el período de validez. Una vez que se ha dispensado desde un recipiente, la composición de uso oral no debe ser fibrosa o pegajosa como para que sea complicada de utilizar por un usuario. La composición de uso oral debe también dispersarse fácilmente en la boca y crear una espuma. Se desea también que la composición de uso oral no se adhiera a un fregadero o deje residuos sólidos secos duros difíciles de eliminar. Además de equilibrar la viscosidad y la reducción de la viscosidad por cizallamiento para formular la reología aceptable, la composición de uso oral debe ser también estable y mantener los principios activos, tales como fluoruro, disponibles.

25 Además del anterior requisito para la composición de uso oral deseado por un usuario, se desea también que la composición de uso oral sea relativamente fácil de procesar. La composición de uso oral debe tener la reología y la estabilidad en almacenamiento deseadas como se ha descrito anteriormente, pero también ser suficientemente viscosa para introducir rápidamente la composición de uso oral en un recipiente. Se desea también que el proceso no requiera equipamiento especial y que el tiempo de procesamiento no sea largo. De forma típica, las composiciones de uso oral se espesan con un espesante polimérico. Los espesantes poliméricos pueden requerir una etapa de hidratación que puede limitar la flexibilidad del procesamiento y producir problemas de aireación. Se desea también que el sistema de espesamiento de una composición de uso oral sea de coste bajo y comprenda ingredientes comúnmente disponibles.

30 Basándose en lo anterior, existe una necesidad de seguir mejorando los sistemas de espesamiento o estructuración para las composiciones de uso oral. La patente US-5.512.278 proporciona un ungüento base para preparar formulaciones de medicamentos aplicados tópicamente, que comprende una emulsión estable de al menos aproximadamente 10 % en peso de cada uno de agua, una o más parafinas, y un poliol líquido; y menos de aproximadamente 10 % en peso de cada uno de cera de abeja, alcohol cetearílico, un éster de alquilo inferior de ácido 4-hidroxibenzoico, un agente tensioactivo y un agente dispersante. Sin embargo, ninguna de las técnicas existentes proporciona todas las ventajas y beneficios de la presente invención.

Sumario de la invención

40 La presente invención se dirige a una composición de uso oral que contiene una fase de redes de gel que comprende: (i) una o más sustancias anfifílicas grasas, en donde dichas una o más sustancias anfifílicas grasas comprenden una combinación de alcohol cetílico y alcohol estearílico; (ii) uno o más tensioactivos secundarios que son un tensioactivo aniónico y (iii) uno o más disolventes; y una fase de vehículo oral, en donde dicha fase de vehículo oral comprende un abrasivo de sílice. La fase de red de gel puede usarse para proporcionar estructura a la composición de uso oral. La composición de uso oral es un dentífrico o un dentífrico concentrado. De forma opcional, un tensioactivo, como un laurilsulfato de sodio, puede añadirse a la fase de vehículo oral, además del tensioactivo secundario que está en la fase de red de gel. La fase de red de gel puede proporcionar la reología deseada sin utilizar un agente espesante aunque, opcionalmente, puede seguir utilizándose un agente espesante. Los agentes espesantes pueden utilizarse en una cantidad de espesante o la composición de uso oral puede estar esencialmente exenta de agentes espesantes. La composición puede contener más de una red de gel, como una red de gel para la administración o secuestro de materiales no compatibles. También se describe un método de uso de una cantidad eficaz de la composición de uso oral en la cavidad oral.

55 La presente invención también se dirige a un proceso para elaborar la composición de uso oral descrita anteriormente. En un método de elaboración de la composición de uso oral, se combinan una sustancia anfifílica grasa, un tensioactivo secundario y un disolvente a una temperatura suficiente para permitir el reparto del tensioactivo secundario y el disolvente dentro de la sustancia anfifílica grasa. A continuación, esta mezcla se enfría por debajo de la temperatura de fusión de la cadena de la sustancia anfifílica grasa para formar una red de gel. Una vez se ha formado la red de gel, se añaden materiales de vehículo orales a la red de gel para formar la composición de uso oral. De forma opcional, algunos materiales de vehículo oral pueden añadirse con los materiales de red de gel o pueden añadirse cuando los materiales de red de gel se están enfriando. Puede añadirse un tensioactivo adicional posteriormente, es decir, puede añadirse después de que se forme la red de gel.

65 Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica después de leer la presente descripción.

Descripción detallada de la invención

5 Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que describen especialmente y reivindican claramente la invención, se cree que la presente invención será mejor comprendida a partir de la siguiente descripción.

10 Todos los porcentajes, partes y relaciones se basan en el peso total de las composiciones de la presente invención, salvo que se indique lo contrario. Todos estos pesos al pertenecer a ingredientes enumerados están basados en el nivel de sustancia activa y, por consiguiente, no incluyen disolventes o subproductos que pudieran estar incluidos en materiales comerciales, salvo que se indique lo contrario. El término “porcentaje en peso” puede denotarse como “% en peso” en la presente memoria.

15 Todos los pesos moleculares en la presente memoria son peso molecular promedio en peso expresado como gramos/mol, salvo que se indique lo contrario.

20 En la presente memoria, “que comprende” significa que pueden añadirse otras etapas y otros ingredientes que no afecten al resultado final. Este término abarca los términos “que consiste en” y “que esencialmente consiste en”. Las composiciones y los métodos/procesos de la presente invención pueden comprender, consistir en y esencialmente consistir en los elementos y limitaciones esenciales de la invención descritos en la presente memoria, así como cualquiera de los ingredientes, componentes, etapas o limitaciones adicionales u opcionales descritos en la presente memoria.

25 En la presente memoria, “cantidad eficaz” significa una cantidad de un compuesto o composición suficiente para inducir significativamente una ventaja positiva, preferiblemente una ventaja de salud oral, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos adversos graves, es decir, para proporcionar una relación entre beneficio y riesgo razonable, en el ámbito de un juicio fundado de un experto en la materia.

30 El término “composición oral” significa un producto que, durante el uso habitual, no es intencionadamente ingerido para los fines de una administración sistémica de determinados agentes terapéuticos pero que se mantiene en la cavidad bucal durante un tiempo suficiente para entrar en contacto sustancialmente con todas las superficies dentales y/o tejidos bucales para los fines de la actividad oral. La composición de uso oral de la presente invención puede ser en varias formas de dentífrico o productos dentífricos concentrados.

35 El término “dentífrico”, como se usa en la presente memoria, significa formulaciones en forma de pasta, gel, polvo, o líquido salvo que se indique lo contrario, usadas para limpiar las superficies de la cavidad oral. La composición dentífrica puede ser una composición monofase o puede ser una combinación de dos o más composiciones dentífricas separadas. La composición dentífrica puede estar en cualquier forma deseada tales como rayas pronunciadas, superficie rayada, multicapas, con el gel rodeando la pasta, o cualquier combinación de los mismos. Cada composición dentífrica de un dentífrico que comprende dos o más composiciones dentífricas separadas puede estar contenida en un compartimento físicamente separado de un dispensador para poder ser dispensadas una al lado de la otra.

40 El término “dispensador”, en la presente memoria, significa cualquier bomba, tubo, envase o recipiente adecuado para dispensar las composiciones de cuidado bucal.

45 El término “dientes”, en la presente memoria, se refiere a dientes naturales así como a dientes artificiales o prótesis dentales.

El término “polímero” en la presente memoria incluye materiales ya sean fabricados por polimerización de un tipo de monómero o por polimerización de dos (*es decir*, copolímeros) o más tipos de monómeros.

50 El término “soluble en agua” en la presente memoria significa que el material es soluble en agua en la presente composición. En general, el material debería ser soluble a 25 °C a una concentración de 0,1 % en peso del disolvente agua, preferiblemente al 1 %, más preferiblemente al 5 %, más preferiblemente al 15 %.

55 El término “tensioactivo secundario”, como se usa en la presente memoria significa un tensioactivo diferente de una sustancia anfífilica grasa. Se relacionan a continuación diversos tipos de tensioactivos adecuados. Puede haber más de un tensioactivo secundario. Habrá al menos un tensioactivo secundario en la fase de red de gel. Puede existir otro tensioactivo en la fase de vehículo oral.

60 Las composiciones de uso oral de la presente invención comprenden una fase de red de gel dispersa y una fase de vehículo oral. A simple vista, la fase de red de gel dispersa y la fase de vehículo oral no se pueden distinguir. Las fases son inmiscibles entre sí. Sin embargo, los componentes de cada fase, especialmente los componentes solubles en agua, pueden migrar a la otra fase. Por ejemplo, se necesita un tensioactivo secundario en la fase de red de gel pero una parte del tensioactivo secundario puede migrar a la fase de vehículo oral. De forma similar, un sabor añadido a la fase de vehículo oral puede migrar a la fase de red de gel. Cada uno de los componentes esenciales, así como los componentes preferidos u opcionales, se describe en detalle a partir ahora en la presente memoria.

65

A. Red de gel

Las composiciones de uso oral de la presente invención comprenden una fase de red de gel dispersa que comprende una sustancia anfífilica grasa. Como se utiliza en la presente memoria, el término “red de gel” hace referencia a una fase cristalina sólida laminar o vesicular que comprende, al menos, una sustancia anfífilica grasa como se especifica más adelante, al menos un tensioactivo secundario como se especifica más adelante, y un disolvente como se especifica a continuación. La fase laminar o vesicular comprende bi-capas hechas de una primera capa que comprende la sustancia anfífilica grasa y un tensioactivo secundario alternante con una segunda capa que comprende el disolvente. Para que se forme la fase cristalina laminar, la sustancia anfífilica y el tensioactivo secundario debe estar dispersado con el disolvente. El término “cristalina sólida”, en la presente memoria, se refiere a la estructura de la fase laminar o vesicular que se forma a una temperatura inferior a la temperatura de fusión de cadena de la capa en la red de gel que comprende la sustancia anfífilica o las varias sustancias anfífilicas. La temperatura de fusión de la cadena se puede medir mediante calorimetría de barrido diferencial, un método que se describe en los Ejemplos siguientes.

La red de gel en la composición de uso oral se utiliza para proporcionar estructura a la composición de uso oral. La estructura proporcionada por la red de gel proporciona las propiedades reológicas o viscosidad deseadas espesando la composición de uso oral. La estructura puede proporcionarse sin necesidad de agentes espesantes poliméricos, pueden usarse espesantes poliméricos u otros agentes, además de la estructura de gel, para proporcionar estructura a la composición de uso oral.

De forma general, las redes de gel se describen en más detalle por G.M. Eccleston, “Functions of Mixed Emulsifiers and Emulsifying Waxes in Dermatological Lotions and Creams”, *Colloids and Surfaces A: Physiochem. and Eng. Aspects* 123-124 (1997) 169-182; y por G.M Eccleston, “The Microstructure of Semisolid Creams”, *Pharmacy International, Vol. 7*, 63-70 (1986).

Según esta realización de la presente invención, el componente de la red de gel de la presente invención se puede preparar calentando la sustancia anfífilica grasa, el tensioactivo secundario y disolvente, hasta un nivel comprendido en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 90 °C, y mezclando. La mezcla se enfría hasta un nivel en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C, por ejemplo, haciendo pasar la mezcla por un intercambiador de calor. Como resultado de esta etapa de enfriamiento, las sustancias anfífilicas grasas y el tensioactivo secundario se cristalizan para formar una red de gel cristalina sólida. Los vehículos orales pueden añadirse en cualquier momento durante el proceso.

Métodos alternativos para preparar el componente de red de gel incluyen tratamiento sónico y/o molienda de la sustancia anfífilica grasa, el tensioactivo secundario y el disolvente, mientras se calientan estos componentes para reducir el tamaño de partículas de la fase de sustancia anfífilica grasa fundida. Esto da como resultado un aumento en la superficie específica de la fase de sustancia anfífilica grasa, que permite que el tensioactivo secundario y el disolvente se hinchen en la fase de sustancia anfífilica grasa. Otra variación adecuada para preparar la red de gel incluye el calentamiento y el mezclado de la sustancia anfífilica grasa y el tensioactivo secundario en primer lugar, y después añadir dicha mezcla al disolvente.

Se forma una dispersión laminar equilibrada (“ELD”) en la composición de uso oral final. La ELD es una fase laminar o vesicular dispersa resultante del componente de la red de gel que se equilibra sustancialmente con los vehículos orales y otros componentes opcionales.

La presencia de la red de gel en la composición de uso oral en la forma de ELD se puede confirmar por medios conocidos para un experto en la técnica, tales como el análisis por rayos X, microscopio óptico, microscopio electrónico y calorimetría de barrido diferencial. Los métodos de análisis por rayos X y calorimetría de barrido diferencial se describen en los Ejemplos siguientes.

En una realización de la presente invención, la relación de peso de la sustancia anfífilica grasa al tensioactivo en el componente de red de gel es superior a aproximadamente 1:5, preferiblemente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 100:1, y más preferiblemente más de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1, e incluso más preferiblemente más de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1.

1. Anfifilo graso

El componente de red de gel de la presente invención comprende, al menos, una sustancia anfífilica grasa que comprende una combinación de alcohol cetílico y alcohol estearílico. Como se usa en la presente memoria, “sustancia anfífilica grasa” se refiere a un compuesto que tiene un grupo final hidrófobo de R₁ como se define a continuación y un grupo de cabeza hidrófilo que no convierte al compuesto en soluble en agua (inmiscible), en donde el compuesto también tiene una carga neta al pH de la composición de uso oral. El término “soluble en agua”, como se utiliza en la presente memoria, significa que el material es soluble en agua en la presente composición. En general, el material debería ser soluble a 25 °C a una concentración de 0,1 % en peso del disolvente agua, preferiblemente al 1 %, más preferiblemente al 5 %, más preferiblemente al 15 %.

La sustancia anfifílica grasa de la presente invención puede caracterizarse como un compuesto que tiene un balance hidrófilo-lipófilo ("HLB") de 6 o menos. El HLB, como se usa en la presente memoria, es el HLB convencional según Griffin, J. Soc. Cosm. Chem., vol. 5, 249 (1954).

5 Las composiciones orales de la presente invención comprenden sustancias anfifílicas grasas en una cantidad de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 30 %, preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, en peso de la composición de uso oral. La cantidad de sustancia anfifílica grasa se escogerá teniendo en cuenta la formación de la red de gel y la composición de la formulación para uso oral. Por ejemplo, una composición de uso oral que contiene bajas cantidades de agua puede necesitar aproximadamente 1 % de una sustancia anfifílica grasa mientras que una composición de uso oral con cantidades superiores de agua puede requerir 6 % o más de una sustancia anfifílica grasa.

Según la presente invención, las sustancias anfifílicas grasas adecuadas, o las mezclas adecuadas de dos o más sustancias anfifílicas grasas, tienen preferiblemente un punto de fusión de al menos aproximadamente 45 °C. En algunas realizaciones, se prefiere que el punto de fusión sea al menos de aproximadamente 50 °C o más de aproximadamente 55 °C o más de aproximadamente 60 °C. El punto de fusión, como se usa en la presente memoria, puede medirse mediante un método convencional del punto de fusión, como se describe en la U.S. Pharmacopeia, USP-NF Capítulo general <741> "Melting range or temperature". El punto de fusión de una mezcla de dos o más materiales se determina mezclando los dos o más materiales a una temperatura por encima de los puntos de fusión respectivos, y a continuación, permitir que se enfríe la mezcla. Si el material compuesto resultante es un sólido homogéneo por debajo de aproximadamente 45 °C, entonces la mezcla tiene un punto de fusión adecuado para uso en la presente invención. Una mezcla de dos o más sustancias anfifílicas grasas, en donde la mezcla comprende al menos una sustancia anfifílica grasa que tiene un punto de fusión individual de menos de aproximadamente 45 °C es todavía adecuada para el uso en la presente invención con la condición de que el punto de fusión del material compuesto de la mezcla sea al menos de aproximadamente 45 °C.

Según la presente invención, las sustancias anfifílicas grasas adecuadas tienen un grupo final hidrófobo de R₁. Como se usa en la presente memoria, R₁ es un grupo alquilo, alquenilo (que contiene hasta 3 dobles enlaces), alquilo aromático, o alquilo ramificado de longitud C₁₂-C₇₀. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo, alquenilo, o alquilo ramificado adecuados para las sustancias anfifílicas grasas de la presente invención incluyen laurilo, tridecilo, miristilo, pentadecilo, cetilo, heptadecilo, estearilo, araquidilo, behenilo, undecilenilo, palmitoleilo, oleilo, palmoleilo, linoleílo, linolenilo, araquidonilo, elaidilo, elaeostearilo, erucilo, isolaurilo, isotridecilo, isomiristal, isopentadecilo, petroselinilo, isocetilo, isoheptadecilo, isoestearilo, isoaraquidilo, isobehenilo, gadoleílo, brassidiol, y las mezclas de los mismos de calidad técnica.

Como se usa en la presente memoria, R₁ también puede ser un grupo alquilo ramificado preparado mediante condensación alcalina de alcoholes para dar isoalcoholes ramificados de peso molecular más elevado. Estos isoalcoholes ramificados se denominan en la técnica alcoholes Guerbet.

R₁ puede ser alquilo, alquenilo o cadenas de átomos de carbono ramificadas de origen vegetal, tales como germen de trigo, girasol, semillas de uva, sésamo, maíz, albaricoque, ricino, aguacate, oliva, soja, almendra dulce, palma, colza, semillas de algodón, avellana, macadamia, karité, jojoba, alfalfa, amapola, semillas de calabaza, sésamo, pepino, grosella negra, onagra, mijo, cebada, quinoa, centeno, cártamo, nuez de Bancul, flor de la pasión o aceite de rosa mosqueta, y manteca de karité.

Las sustancias anfifílicas adecuadas de la presente invención tienen también un grupo de cabeza hidrófilo que no hace al compuesto soluble en agua, tal como en los compuestos que tienen un HLB de 6 o menos. Los ejemplos no limitativos de clases de compuestos que tienen dicho grupo de cabeza hidrófilo incluyen alcoholes grasos, alcoholes grasos alcoxilados, fenoles grasos, fenoles grasos alcoxilados, amidas grasas, amidas grasas alcoxiladas, aminas grasas, alquilamidoalquilaminas grasas, aminas alcoxiladas grasas, carbamatos grasos, óxidos de amina grasos, ácidos grasos, ácidos grasos alcoxilados, diésteres grasos, ésteres de sorbitán grasos, ésteres de azúcar grasos, ésteres de tipo metilglucósido, glicol ésteres grasos, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, ésteres grasos de poliglicerina, alquil gliceril éteres, ésteres de ácido graso de tipo propilenglicol, colesterol, ceramidas, ceras de silicona grasas, amidas de glucosa grasas, y fosfolípidos.

Para formar el componente de la red de gel de la presente invención, se pueden seleccionar compuestos o combinaciones anfifílicas grasas individuales de dos o más compuestos anfifílicos grasos diferentes. A continuación, se proporciona ejemplos no limitativos de clases de compuestos a partir de los cuales se pueden seleccionar una o más sustancias anfifílicas grasas adecuadas para el uso en la presente invención.

a. Alcoholes grasos / Éteres de alcoholes grasos alcoxilados

Se pueden seleccionar sustancias anfifílicas grasas de la presente invención a partir de compuestos de alcoholes grasos o compuestos de éteres de alcoholes grasos alcoxilados según la siguiente fórmula:



en donde R¹ es como se ha descrito anteriormente; R₂ es una cadena de carbonos C₁-C₅ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; y k es un número que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 5.

5 Los alcoholes grasos útiles en la presente memoria son aquellos que tienen de aproximadamente 12 a aproximadamente 60 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 16 a aproximadamente 60 átomos de carbono. Estos alcoholes grasos pueden ser alcoholes de cadena lineal o ramificada y pueden ser saturados o insaturados. Los ejemplos no limitativos de alcoholes grasos adecuados incluyen alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquidílico, alcohol behenílico, alcohol eicosílico, alcoholes C₂₀-40, alcoholes C₃₀-50, alcoholes C₄₀-60, y mezclas de los mismos.

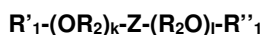
10 Los éteres de alcoholes grasos alcoxilados adecuados incluyen productos de adición de 1 a 5 mol de óxido de etileno con un alcohol graso lineal que tiene aproximadamente 12 a aproximadamente 60 átomos de carbono que son todos aductos obtenidos mediante los procesos de oxietilación industriales conocidos. Son también adecuados los condensados de óxido de polietileno de alquil fenoles, por ejemplo, los productos de condensación de alquil fenoles que tienen un grupo alquilo que contiene de aproximadamente 12 a aproximadamente 60 átomos de carbono tanto en su configuración lineal como en su configuración ramificada, con óxido de etileno, en donde el óxido de etileno está presente en cantidades iguales a de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles de óxido de etileno por mol de alquil fenol. Los éteres de alcoholes grasos alcoxilados adecuados adicionales incluyen aquellos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto resultante de la reacción de productos del óxido de propileno y de la etilendiamina.

20 Los ejemplos no limitativos de éteres de alcoholes grasos alcoxilados adecuados incluyen estearéth-2, behenéth-2, behenéth-5, behenéth-10, Pareth-3 C₂₀-40, Pareth-10 C₂₀-40, Pareth-3 C₃₀-50, y Pareth-10 C₃₀-50.

25 La combinación de alcoholes grasos, es decir, alcohol cetílico y alcohol estearílico, está presente en las presentes composiciones. La relación de alcohol cetílico a alcohol estearílico puede ser de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, preferiblemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2 y en algunas realizaciones 1:1.

b. Diéteres grasos

30 Se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de compuestos de diéteres grasos según la siguiente fórmula:



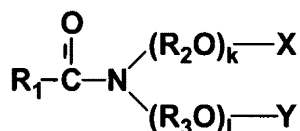
35 en donde R¹ es como se ha descrito anteriormente; R₂ es una cadena de carbonos C₁-C₅ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k y l son cada uno independientemente un número, de manera que la suma (k + l) tiene un valor que varía de 1 a 30; y Z es un éter (es decir, -O-) o una amina (es decir, -NR₂-), en donde R₂ es como se acaba de describir anteriormente).

40 Los componentes de la fórmula anterior en la que Z es un éter (es decir, éteres oxietil dialquílicos) pueden prepararse mediante procesos de esterificación, conocidos en la técnica, o alcoholes grasos y oxietanoles alquílicos grasos. Los compuestos de la fórmula anterior en la que Z es un grupo amina pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de trietanolamina mediante O-alkilación con 2 mol de una sal semiéster sulfúrica de un alcohol graso C₁₂-C₆₀, según un proceso para la preparación de aminas de éter descrito en la patente DE-35 04 242.

45 Los ejemplos no limitativos de compuestos de diéteres grasos adecuados incluyen éter dicetilestearílico, éter dicetilestearil dioxietílico y N,N-bis(2-cetilestearil-oxietil)aminoetanol.

c. Amidas grasas / Alcanolamidas grasas / Amidas alcoxiladas grasas

50 También se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de compuestos de amidas grasas según la siguiente fórmula:

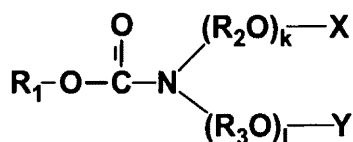


55 en donde R¹ es como se ha descrito anteriormente; R₂ y R₃ son cada uno independientemente una cadena de carbonos C₁-C₅ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k y l son cada uno independientemente un número, de manera que la suma (k + l) tiene un valor que varía de 0 a 10; y X e Y se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, una cadena de carbono C₁-C₄ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo, morfolina, o una cadena de carbono C₅-C₅₀ unida mediante un enlace amina, éster, o éter.

Los ejemplos no limitativos de amidas grasas adecuadas, alcanolamidas grasas, o amidas alcoxiladas grasas incluyen cocoamida, cocoamida metil MEA, ácido glutámico cocoilo, erucamida, lauramida, oleamida, palmitamida, estearamida, erucamida de estearilo, behenamida DEA, behenamida MEA, cocoamida DEA, cocoamida MEA, cocoamida MIPA, estearamida-MIPA de hidroxietilo, bis-isoestearamida MEA de hidroxipropilo, bis-lauramida MEA de hidroxipropilo, hidroxiestearamida MEA, isostearamida DEA, isostearamida MEA, isostearamida MIPA, lauramida DEA, lauramida MEA, lauramida MIPA, miristamida DEA, miristamida MEA, miristamida MIPA, palmamida DEA, palmamida MEA, palmamida MIPA, palmitamida DEA, palmitamida MEA, PEG-20 cocoamida MEA, estearamida AMP, estearamida DEA, estearamida DEA-distearato, estearamida DIBA-estearato, estearamida MEA, estearamida MEA-estearato, estearamida MIPA, cocoamida PEG-2, cocoamida PEG-3, cocoamida PEG-4, cocoamida PEG-5, cocoamida PEG-6, cocoamida PEG-7, lauramida PEG-3, lauramida PEG-5, oleamida PEG-3, oleamida PEG-9, estearamida PEG-4, estearamida PEG-10, cocoamida PPG-2, cocoamida de hidroxietilo PPG-2, coco/isoestearamida de hidroxietilo PPG-2, ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4 y ceramida 5.

d. Carbamatos grasos

Se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de compuestos de carbamatos grasos según la siguiente fórmula:

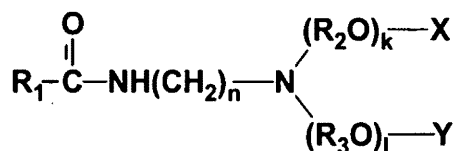


en donde R¹ es como se ha descrito anteriormente; R₂ y R₃ son cada uno independientemente una cadena de carbonos C₁-C₅ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k y l son cada uno independientemente un número, de manera que la suma (k + l) tiene un valor que varía de 1 a 10; y X e Y se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, una cadena de carbono C₁-C₄ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo, morfolina, o una cadena de carbono C₅-C₅₀ unida mediante un enlace amina, éster o éter.

Los ejemplos no limitativos de carbamatos grasos adecuados incluyen carbamato de cetilo, carbamato de estearilo, carbamato de estearilo PEG-2, carbamato de estearilo PEG-4 y carbamato de behenilo.

e. Alquilamido-alquilaminas grasas

También se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de compuestos de alquilamido-alquilaminas grasas según la siguiente fórmula:

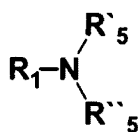


en donde R¹ es como se ha descrito anteriormente; R₂ y R₃ son cada uno independientemente una cadena de carbonos C₁-C₅ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k y l son cada uno independientemente un número, de manera que la suma (k + l) tiene un valor que varía de 0 a 10; X e Y se selecciona cada uno independientemente a partir de hidrógeno, una cadena de carbono C₁-C₄ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo, morfolina, o una cadena de carbono C₅-C₅₀ unida mediante un enlace amina, éster o éter; y n es un número que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 4.

Los ejemplos no limitativos de compuestos de alquilamido-alquilaminas incluyen estearamidoetildietanolamina, estearamidopropilmorfolina, estearamidopropildimetilamina estearato, estearamidopropildimetilamina, estearamidoetildietilamina, estearamidoetildietanolamina, isoestearamidomorfolina estearato behenamidoetildietilamina, behenamidoetildietilamina, behenamidoetildietilamina, dimetilamina de cocoamidopropilo behenamidoetildimetilamina, araquidamidopropildimetilamina, araquidamido-propildietilamina, araquidamidoetildietilamina, araquidamidoetildimeilamina, y mezclas de los mismos.

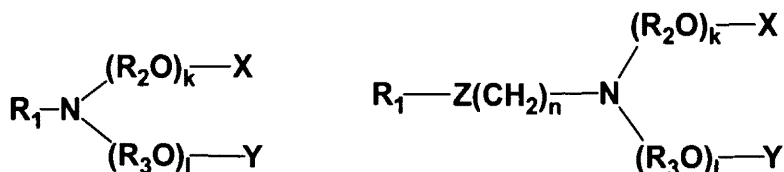
f. Aminas grasas / Alcanolaminas grasas / Aminas alcoxiladas grasas

También se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de compuestos de aminas grasas según la siguiente fórmula:



en donde R^1 es como se ha descrito anteriormente; y R'_5 y R''_5 son independientemente hidrógeno o una cadena de carbonos C_1 - C_5 que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo.

De forma adicional, se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de compuestos de amina alcoxiladas grasas según cualquiera de las siguientes fórmulas:



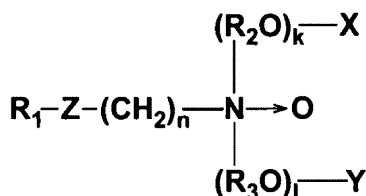
en donde R^1 es como se ha descrito anteriormente; R_2 y R_3 son cada uno independientemente una cadena de carbonos C_1 - C_5 que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k y l son cada uno independientemente un número, de manera que la suma ($k + l$) tiene un valor que varía de 0 a 10; X e Y son cada uno independientemente hidrógeno, una cadena de carbono C_1 - C_4 que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo, morfolina, o una cadena de carbono C_5 - C_{50} unida mediante un enlace amina, éster o éter; n es un número que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 4; y Z es un éter (*es decir*, $-O-$) o una amina (*es decir*, $-NH-$).

Las aminas primarias, secundarias y terciarias grasas son útiles. Los compuestos de aminas alcoxiladas grasas adecuados incluyen productos adicionales de óxido de etileno con una alquilamina grasa lineal que tiene de 12 a 60 átomos, todos ellos aductos que pueden obtenerse mediante procesos industriales conocidos y que están disponibles comercialmente.

Los ejemplos no limitativos de compuestos adecuados de amina grasa y amina alcoxilada grasa incluyen dietilauramina, dicocoamina, dimetilcocoamina amina cetamina, estearamida, oleamida, behenamina, dietilbehenamina amina, dietilbehenamina, dibehenilamina N-laurildietanolamina, TEA-diricinoleato, TEA-lauril éter, dietilaminoetil PEG-5 cocoato, dietilaminoetil PEG-5 laurato, hidroxietil isosteariloxi isopropanolamina, cocoamina PEG-2, cocoamina PEG-5, cocoamina PEG-10, isodeciloxipropilamina PEG-5, lauramina PEG-2, oleamina PEG-2, oleamina PEG-5, oleamina PEG-10, estearamina PEG-2, estearamina PEG-5, estearamina PEG-10, cocoamina PPG-2, seboamina hidrogenada PPG-2, seboamina PPG-2 y seboaminopropilamina PPG-3.

g. Óxidos de amina grasa

También se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de compuestos de óxidos de amina grasa según la siguiente fórmula:



en donde R^1 es como se ha descrito anteriormente; R_2 y R_3 son cada uno independientemente una cadena de carbonos C_1 - C_5 que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k y l son cada uno independientemente un número, de manera que la suma ($k + l$) tiene un valor que varía de 0 a 10; X e Y son cada uno independientemente hidrógeno, una cadena de carbono C_1 - C_4 que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo, morfolina, o una cadena de carbono C_5 - C_{50} unida mediante un enlace amina, éster o éter; Z es un enlace éter (*es decir*, $-O-$) o de amida (*es decir*, (*i.e.*, $-C(O)-NH-$); y n es un número que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 4. Según la convención conocida, la flecha de la fórmula anterior representa una unión semipolar.

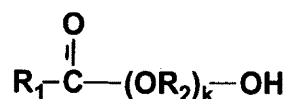
Los ejemplos no limitativos de compuestos adecuados de óxido de amina incluyen óxido de dimetil-dodecilamina, óxido de oleildi(2-hidroxietil)amina, óxido de dimetiltetradecilamina, óxido de di(2-hidroxietil)-tetradecilamina, óxido de dimetilhexadecilamina, óxido de behenamina, óxido de cocoamina, óxido de deciltetradecilamina, óxido de dihidroxietil-C12-15-alcoxipropilamina, óxido de dihidroxietilcocoamina, óxido de dihidroxietilauramina, óxido de

dihidroxietilestearamina, óxido de dihidroxietilseboamina, óxido de amina de almendra de palma hidrogenada, óxido de seboamina hidrogenada, óxido de hidroxietil-hidroxipropil-C12-15-alcoxipropilamina, óxido de lauramina, óxido de miristamina, óxido de miristil-/cetil-amina, óxido de oleamidopropilamina, óxido de oleamina, óxido de palmitamina, óxido de lauramina PEG-3, óxido de trifosfonometilamina de potasio, óxido de estearamina, y óxido de seboamina.

5 h. Ácido graso / Ácido graso alcoxilado

También se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de compuestos de ácidos grasos o ácidos grasos alcoxilados según la siguiente fórmula:

10



en donde R¹ es como se ha descrito anteriormente; R₂ es una cadena de carbonos C₁-C₅ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; y k es un número que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 5.

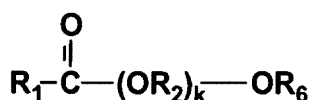
15

Los ejemplos no limitativos de ácidos grasos y ácidos grasos alcoxilados adecuados incluyen ácido behénico, ácido hidroxialquil C10-40, ácido isoalquil C32-36, ácido de coco, ácido erúcico, ácido hidroxiesteárico, ácido láurico, ácido linólico, ácido mirístico, ácido oléico, ácido palmítico, behenato PEG-8, cocoato PEG-5, cocoato PEG-10, laurato PEG-2, laurato PEG-4, laurato PEG-6, laurato PEG-8, laurato PEG-9, laurato PEG-10, oleato PEG-7, estearato PEG-2, estearato PEG-3, estearato PEG-4, estearato PEG-5, estearato PEG-6, estearato PEG-7, estearato PEG-8, estearato PEG-9, estearato PEG-10, estearato poligliceril-2-PEG-4 estearato, isostearato PPG-2, y laurato PPG-9.

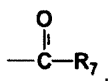
20

i. Ésteres grasos

25 Se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de compuestos ésteres grasos según la siguiente fórmula:



30 en donde R¹ es como se ha descrito anteriormente; R₂ es una cadena de carbonos C₁-C₅ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k es un número que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 5; y R₆ es una cadena de carbono C₁-C₄₀ o un alquilcarbonilo (*es decir*,



35

en donde R₇ es una cadena de carbono C₁-C₄₀).

Estos ésteres grasos adecuados incluyen ésteres con cadenas de hidrocarbilo derivadas de ácidos o alcoholes grasos (*p. ej.*, monoésteres, ésteres de alcohol polihidroxilado y ésteres de ácidos dicarboxílicos y tricarboxílicos). Los radicales hidrocarbilo de los ésteres grasos de los mismos pueden incluir o tener unidos covalentemente a los mismos otras funcionalidades compatibles, como por ejemplo restos amidas y alcoxi (*p. ej.*, enlaces tipo etoxi o éter, *etc.*)

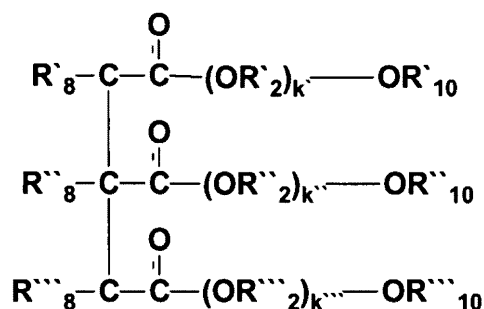
40

Ejemplos no limitativos de compuestos de ésteres grasos adecuados incluyen isoestearato de isopropilo, laurato de hexilo, laurato de isohexilo, palmitato de isohexilo, palmitato de isopropilo, oleato de decilo, oleato de isodecilo, estearato de hexadecilo, estearato de decilo, isoestearato de isopropilo, adipato de dihexildecilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, lactato de cetilo, estearato de oleilo, oleato de oleilo, miristato de oleilo, acetato de laurilo, propionato de cetilo y adipato de oleilo.

45

También se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de otros compuestos ésteres grasos según la siguiente fórmula:

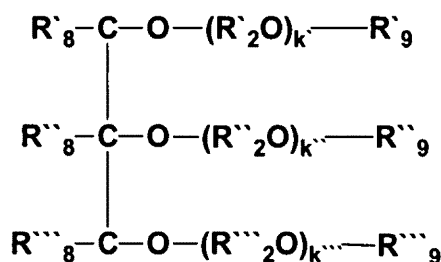
50



5 en donde R`₈, R``₈, y R'''₈ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, o una cadena de carbono C₁-C₄ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k', k'' y k''' son cada uno independientemente un número, de manera que la suma (k'+k''+k''') tiene un valor que varía de 0 a 15; R`₂, R``₂, y R'''₂ se seleccionan cada uno independientemente de una cadena de carbono C₁-C₅ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; y donde R`₁₀, R``₁₀, R'''₁₀ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o R₁, donde R₁ es como se define anteriormente, siempre que al menos uno de R`₁₀, R``₁₀, y R'''₁₀ sea un grupo R₁.

10 Otros ésteres grasos adicionales adecuados son ésteres de dialquilo y de trialquilo de ácidos carboxílicos, tales como ésteres de ácidos dicarboxílicos de C₄ a C₈ (p. ej. de C₁ a C₂₂, preferiblemente de C₁ a C₆, de ácido succínico, ácido glutárico y ácido adípico). Los ejemplos no limitativos específicos de ésteres de dialquilo y trialquilo y de ésteres de alqueno de ácidos carboxílicos incluyen estearato de isocetilesteariol, citrato de estearilo, citrato de diestearil y citrato de triestearilo.

15 También se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de otros compuestos ésteres grasos según la siguiente fórmula:



20 en donde R`₂, R``₂, y R'''₂ se seleccionan cada uno independientemente de una cadena de carbono C₁-C₅ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; R`₈, R``₈, y R'''₈ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, o una cadena de carbono C₁-C₄ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k', k'' y k''' son cada uno independientemente un número, de manera que la suma (k'+k''+k''') tiene un valor que varía de 0 a 15; y R`₉, R``₉, y R'''₉ se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno o alquilcarbonil (*es decir*,



30 en donde R₁ es como se ha descrito anteriormente), siempre que al menos una de R`₉, R``₉, y R'''₉ sea un grupo



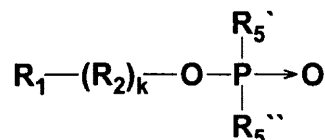
35 Otros ésteres grasos adecuados son aquellos conocidos como ésteres de alcohol polihídrico. Dichos ésteres de alcoholes polihidroxiados incluyen ésteres de alquilenglicol, tales como monoésteres y diésteres de ácido graso de etilenglicol, monoésteres y diésteres de ácido graso de dietilenglicol, monoésteres y diésteres de ácido graso de polietilenglicol, monoésteres y diésteres de ácido graso de propilenglicol, monooleato de polipropilenglicol, monoestearato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de propilenglicol etoxilado, monoésteres y diésteres de ácido graso de glicerilo, poliésteres de ácido graso de poliglicerol, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,3-butilenglicol, diestearato de 1,3-butilenglicol, poliéster de ácido graso de polioxietileno.

40 Otros ésteres grasos adicionales adecuados para usar en las composiciones de la presente invención son glicéridos, incluidos, aunque no de forma limitativa, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, preferiblemente monoglicéridos y diglicéridos, más preferiblemente monoglicéridos. Para usar en las composiciones descritas en la presente memoria, los glicéridos son preferiblemente los monoésteres, diésteres, y triésteres de glicerol y

ácidos carboxílicos de cadena larga, tales como ácidos carboxílicos de C₁₂ a C₂₂. Varios de estos tipos de materiales pueden obtenerse a partir de grasas vegetales y animales y de aceites, tales como aceite de ricino, aceite de cártamo, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de hígado de bacalao, aceite de almendra, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de sésamo, aceite de lanolina y aceite de soja. Los aceites sintéticos incluyen, aunque no de forma limitativa, gliceril-dilaurato de trioleína y triestearina.

j. Compuestos de fósforo graso

Se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de compuestos de fósforo grasos según la siguiente fórmula:

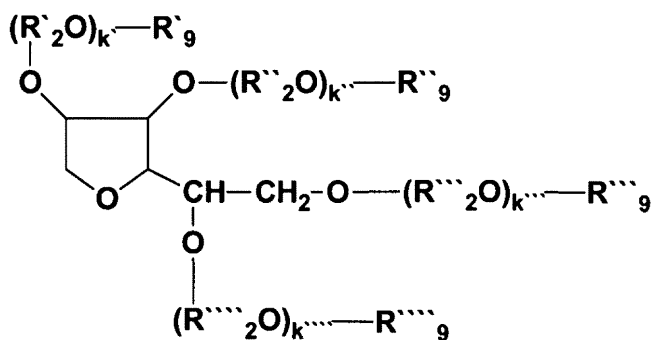


en donde R¹ es como se ha descrito anteriormente; R₂ es una cadena de carbonos C₁-C₅ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k es un número que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 5; y R₅ es un hidrógeno o una cadena de carbonos C₁-C₄ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo. Según la convención conocida, la flecha de la fórmula anterior representa una unión semipolar.

Los ejemplos no limitativos de compuestos adecuados de fósforo graso incluyen óxido de dodecildimetilfosfina, óxido de tetradecildimetilfosfina, óxido de tetradecilmetilfosfina, óxido de 3,6,9-trioxaoctadecildimetilfosfina, óxido de cetildimetilfosfina, óxido de 3-dodecox-2-hidroxipropildi (2-hidroxietil) fosfina, óxido de estearildimetilfosfina, óxido de cetiletilpropilfosfina, óxido de oleildietilfosfina, óxido de dodecildietilfosfina, óxido de tetradecildietilfosfina, óxido de dodecildipropilfosfina, óxido de dodecildi(hidroximetil)fosfina, óxido de dodecildi(2-hidroxietil)fosfina, óxido de tetradecilmetil-2-hidroxipropilfosfina, óxido de oleidimetilfosfina, óxido de 2-hidroxidodecildimetilfosfina.

k. Derivados de sorbitán graso

También se pueden seleccionar sustancias anfífilas grasas de la presente invención a partir de compuestos de derivados de sorbitán graso según la siguiente fórmula:



en donde R₂, R₂'', R₂''' y R₂'''' son cada uno independientemente una cadena de carbono C₁-C₅ que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; R₉, R₉', R₉'', R₉''' y R₉'''' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilcarbonilo (es decir,



en donde R₁ es como se ha descrito anteriormente), siempre que al menos uno de R₉, R₉', R₉'', R₉''' y R₉'''' sea un grupo



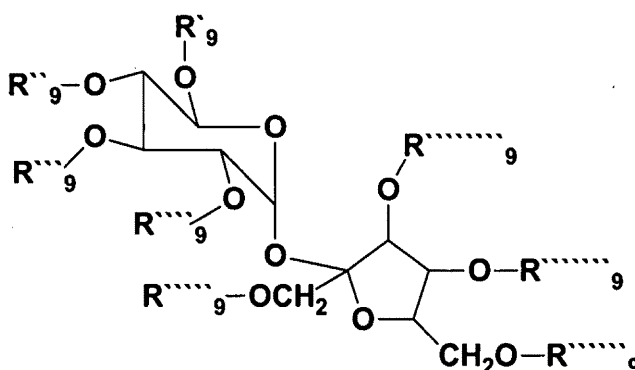
y k', k'', k''' y k'''' son cada uno independientemente un número, de manera que la suma (k'+k''+k'''+k''') tiene un valor que varía de 0 a 20.

Los ejemplos no limitativos de compuestos adecuados de derivados de sorbitán graso incluyen cocoato de sorbitán PEG-20, isostearato de sorbitán PEG-2, isostearato de sorbitán PEG-5, isostearato de sorbitán PEG-20, laurato de

sorbitán PEG-10, oleato de sorbitán PEG-3, oleato de sorbitán PEG-6, oleato de sorbitán PEG-20, estearato de sorbitán PEG-3, estearato de sorbitán PEG-4, estearato de sorbitán PEG-6, trisoestearato de sorbitán PEG-4, trisoestearato de sorbitán PEG-20, trioleato de sorbitán PEG-2, triestearato de sorbitán PEG-3, poligliceril-2-tetrahexanoato de sorbitán, caprilato de sorbitán, cocoato de sorbitán, disoestearato de sorbitán, dioleato de sorbitán, diestearato de sorbitán, isoestearato de sorbitán, laurato de sorbitán, oleato de sorbitán, olivato de sorbitán, palmitato de sorbitán, sesquisoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, sesquiestearato de sorbitán, estearato de sorbitán triisoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, triestearato de sorbitán y undecilenato de sorbitán.

I. Poliésteres de sacarosa

Se pueden seleccionar sustancias anfílicas grasas de la presente invención a partir de compuestos poliéster de sacarosa según la siguiente fórmula:



en donde R'_9 , R''_9 , R'''_9 , R''''_9 , R''''''_9 , R''''''''_9 , R''''''''''_9 , y R''''''''''''_9 son cada uno hidrógeno o alquilcarbonilo (*es decir*,



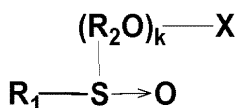
en donde R_1 es como se ha descrito anteriormente;), siempre que al menos uno de R'_9 , R''_9 , R'''_9 , R''''_9 , R''''''_9 , R''''''''_9 , R''''''''''_9 , y R''''''''''''_9 sea un grupo



Los ejemplos no limitativos de compuestos adecuados de poliéster de sacarosa incluyen cocoato de sacarosa, dilaurato de sacarosa, diestearato de sacarosa, hexaerucato de sacarosa, hexaoleato/hexapalmitato/hexaestearato de sacarosa, hexapalmitato de sacarosa, laurato de sacarosa, morierelato de sacarosa, miristato de sacarosa, octaacetato de sacarosa, oleato de sacarosa, palmitato de sacarosa, pentaerucato de sacarosa, polibehenato de sacarosa, polialgodonato de sacarosa, polilaurato de sacarosa, polilinooleato de sacarosa, polioleato de sacarosa, polipalmato de sacarosa, polisoyato de sacarosa, polistearato de sacarosa, ricinoleato de sacarosa, estearato de sacarosa, tetraestearato de sacarosa, tetrastearato triacetato de sacarosa, tribehenato de sacarosa, y tristearato de sacarosa.

m. Sulfóxidos de alquilo

También se pueden seleccionar sustancias anfílicas grasas de la presente invención a partir de compuestos de sulfóxidos de alquilo según la siguiente fórmula:



en donde R_1 es como se ha descrito anteriormente; R_2 es una cadena de carbonos C_1 - C_5 que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo; k es un número que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 10; y X e Y se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o una cadena de carbono C_1 - C_4 que puede estar ramificada o sustituida con hidroxilo.

Ejemplos no limitativos de compuestos adecuados de sulfóxido de alquilo incluyen metil sulfóxido de octadecilo, metil sulfóxido de 2-cetotridecilo, 2-hidroxietil sulfóxido de 3,6,9-triaoctadecilo, metil sulfóxido de dodecilo, 3-

hidroxipropil sulfóxido de oleilo, metil sulfóxido de tetradecilo, metil sulfóxido de 3-metoxitridecilo, metil sulfóxido de 3-hidroxitridecilo y metil sulfóxido de 3-hidroxi-4-dodecoxibutilo.

2. Tensioactivo

5 El componente de red de gel de la presente invención también comprende un tensioactivo aniónico secundario. Como se usa en la presente memoria, "tensioactivo" se refiere a uno o más tensioactivos que se combinan con la sustancia anfifílica grasa y el vehículo oral para formar la red de gel de la presente invención. El tensioactivo secundario es, de forma típica, soluble en agua o miscible en el disolvente o vehículo oral. El tensioactivo secundario puede estar caracterizado como un compuesto que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo ("HLB") de 6 o más y normalmente de aproximadamente 8 a aproximadamente 30. El HLB, como se usa en la presente memoria, es el HLB convencional según Griffin, J. Soc. Cosm. Chem., vol. 5, 249 (1954). Preferiblemente, el tensioactivo será razonablemente estable y espumará a lo largo de un amplio ángulo de pH.

15 Las composiciones de uso oral de la presente invención comprenden un tensioactivo secundario como parte de la fase de red de gel en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 %, preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % y más preferiblemente de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición de uso oral. En algunas realizaciones, se utiliza una solución diluida de tensioactivo en agua. En una realización, la cantidad de tensioactivo se escoge en función del nivel de formación de espuma deseado en la composición de uso oral y de la irritación causada por el tensioactivo. Una vez que se selecciona el nivel de tensioactivo, entonces, se selecciona el nivel de sustancia anfifílica grasa que forma una red de gel. Por ejemplo, en las composiciones de uso oral con un bajo nivel de disolventes, puede requerirse una mayor cantidad de sustancia anfifílica grasa mientras que en las composiciones de uso oral con un alto nivel de disolventes o agua, puede seleccionarse un bajo nivel de sustancia anfifílica grasa.

25 Los tensioactivos secundarios adecuados incluyen tensioactivos aniónicos, de ion híbrido, anfóteros, catiónicos y no iónicos. En la fase de red de gel se utilizan tensioactivos aniónicos.

30 Los tensioactivos aniónicos útiles en la presente memoria incluyen sales solubles en agua de alquilsulfatos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (p. ej., alquilsulfato sódico) y sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono. Los tensioactivos aniónicos preferidos para uso como tensioactivos secundarios de la presente invención incluyen lauril sulfato de sodio, lauril sarcosinato de sodio, cocoil metil taurato de sodio, monoglicérido sulfato de sodio, cetearil sulfato de sodio, cocoil glicinato de potasio, lauril fosfato de sodio, lauril lactilato de sodio, lauril sulfoacetato de sodio, lauril glutamato de sodio, lauril isetonato de sodio, laureth carboxilato de sodio, dodecil bencenosulfonato de sodio, y combinaciones de los mismos. En una realización, el lauril sulfato de sodio es un tensioactivo secundario preferido. Muchos tensioactivos aniónicos adecuados están descritos en la patente US-3.959.458, concedida a Agrícola y col. el 25 de mayo de 1976.

40 Los tensioactivos no iónicos que son útiles en la presente memoria incluyen los definidos ampliamente como compuestos producidos por la condensación de grupos óxido de alquileo (hidrófilo en la naturaleza) con un compuesto orgánico hidrófobo el cual puede ser alifático o alquilo aromático en la naturaleza. Los ejemplos no limitativos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen poloxámeros de bajo peso molecular (vendidos con el nombre comercial Pluronic), polioxietileno, ésteres de polioxietileno sorbitán (vendidos con el nombre comercial Tweens), aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40, alcoholes grasos etoxilados, condensados de poli(óxido de etileno) de alquil fenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina de cadena larga, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, lauril glucósido (vendidos con el nombre comercial Plantaren 1200 UP) y sulfóxidos de dialquilo de cadena larga. Los tensioactivos no iónicos adecuados con un HLB de 7 o más incluyen laurato de sacarosa, cocoato de sacarosa, estearato de sacarosa; Steareth 20, 21, o 100, y Monoestearato de sorbitán PEG 20 (comercialmente disponible como Tween 60).

55 Los tensioactivos anfóteros adecuados como agentes tensioactivos secundarios en la presente invención pueden describirse, ampliamente, como derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias en las que el radical alifático puede ser una cadena lineal o ramificada y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico soluble en agua, por ejemplo, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Otros tensioactivos anfóteros adecuados son las betaínas, tales como cocamidopropil betaína, lauril dimetil betaína (comercializado con el nombre comercial Macat LB), cetil dimetil betaína, y cocoanfodiacetato. Los tensioactivos anfóteros y los tensioactivos no iónicos adicionales se pueden encontrar en Gieske y col., Patente US-4.051.234, concedida el 27 de septiembre de 1977. Los ejemplos de tensioactivos catiónicos adecuados incluyen cloruro de cetil piridinio, cocoamidopropil PG fosfato de cloruro de dimonio (fosfolípido CDM), miristilamidopropil PG fosfato de cloruro de dimonio (Fosfolípido PTM), estearamidopropil PG fosfato de cloruro de dimonio (Fosfolípido SV), cloruro de esteapirio (Catemol WPC), y otros materiales catiónicos adecuados.

65 Más de un tensioactivo de los tipos anteriormente indicados pueden utilizarse para el tensioactivo secundario de la presente invención.

Puede añadirse otro tensioactivo secundario a la fase de vehículo oral de la composición de uso oral. Este tensioactivo secundario, de forma típica, no es parte de la red de gel y no participa en la formación de la estructura de la red de gel. El tensioactivo en la fase de vehículo oral puede proporcionar una espumación mejorada o un perfil de espumamiento diferente. El tensioactivo añadido a la fase de vehículo oral puede ayudar también a modificar la viscosidad y a cambiar la expresión del aroma. La adición de uno o más tensioactivos a la fase de vehículo oral puede llamarse tensioactivos añadidos posteriormente. Si el tensioactivo se añade por encima de la temperatura de transición de fase de la red de gel, el tensioactivo estará, de forma típica, en la fase de red de gel. Si los tensioactivos se añaden cuando la temperatura de la composición está por debajo de la temperatura de transición de fase, el tensioactivo estará, de forma típica, en la fase de vehículo oral y será considerado un tensioactivo añadido posteriormente.

3. Disolventes

El componente de red de gel de la presente invención también comprende disolventes, tales como agua u otros disolventes adecuados. El disolvente y el tensioactivo secundario contribuyen conjuntamente al hinchamiento de la sustancia anfífila grasa. Esto, a su vez, da lugar a la formación y a la estabilización de la red de gel. Además de conformar la red de gel, el disolvente puede ayudar a evitar que la composición de dentífrico se endurezca debido a la exposición al aire y proporcionar una sensación húmeda en la boca. El disolvente, en la presente memoria, se refiere a disolventes adecuados que pueden usarse en lugar de o junto con agua en la formación de la red de gel de la presente invención.

Los disolventes adecuados para la presente invención incluyen agua, alcoholes polihidroxilados comestibles como, por ejemplo, glicerina, diglicerina, triglicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, eritritol, polietilenglicol, propilenglicol, y combinaciones de los mismos. Son disolventes preferidos el sorbitol, la glicerina, el agua, y combinaciones de los mismos.

Las composiciones de uso oral de la presente invención comprenden disolventes como parte de la fase de red de gel en una cantidad adecuada para lograr una red de gel cuando se combina con la sustancia anfífila grasa y el tensioactivo secundario según la presente invención. En una realización preferida, las composiciones de la presente invención comprenden, como parte de la fase de red de gel al menos aproximadamente 0,05 % de un disolvente, en peso de la composición de champú. El disolvente puede estar presente en la composición de uso oral en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 95 %, y de aproximadamente 1 % a aproximadamente 90 %. El disolvente está presente en la fase de red de gel y también puede añadirse o estar presente en la fase de vehículo oral.

B. Fase de vehículo oral

Las composiciones de uso oral de la presente invención comprenden una fase de vehículo oral. Las composiciones comprenden un vehículo oral a un nivel de aproximadamente 5 % a aproximadamente 99 %, preferiblemente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, en peso de la composición. Los vehículos orales contenidos en esta fase están ampliamente descritos como cualquier material en la composición de uso oral que no esté en la red de gel. La fase de vehículo oral también puede denominarse como fase volumétrica o fase de disolvente. Los vehículos orales se definen ampliamente para incluir materiales tales como materiales abrasivos u otros materiales no solubles, que son sólidos (que pueden describirse mediante determinados análisis como no estando en una fase particular). Los vehículos orales incluyen sustancias activas y no activas cosméticas o terapéuticas.

Son bien conocidos los vehículos orales adecuados para la preparación de la composición oral. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como sabor, coste, estabilidad, beneficios deseados, etc.

1. Sustancias activas cosméticas o terapéuticas

La composición dentífrica puede comprender también sustancias activas cosméticas y/o terapéuticas adecuadas. Dichas sustancias activas incluyen cualquier material generalmente considerado seguro para usar en la cavidad oral y que proporcione cambios en el aspecto general y/o en la salud de la cavidad oral, incluidos, aunque no de forma limitativa, agentes anticálcidos, fuentes de ion fluoruro, fuentes de ion estannoso, agentes blanqueantes, agentes antimicrobianos, agentes antiplaca, agentes antiinflamatorios, nutrientes, antioxidantes, agentes antivirales, agentes analgésicos y anestésicos, antagonistas H-2, y mezclas de los mismos. Si está presente, el nivel de la sustancia activa cosmética y/o terapéutica en la composición de uso oral es, en una realización de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 90 %, en otra realización de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 50 %, y en otra realización de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 %, en peso de la composición de uso oral.

La siguiente es una lista no limitativa de las sustancias activas que pueden usarse en la presente invención.

a) Ion fluoruro

La presente invención comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de tipo fluoruro (p. ej., soluble en agua). El ion fluoruro está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de ion fluoruro en la composición a 25 °C, y/o en una realización puede usarse a niveles de aproximadamente 0,0025 % a aproximadamente

5,0 % en peso, en otra realización de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 2,0 % en peso, para proporcionar eficacia anticaries. En las presentes composiciones se puede emplear una amplia variedad de materiales que producen ion fluoruro como fuentes de fluoruro soluble. Se describen ejemplos de materiales que proporcionan ion fluoruro adecuados en US-3.535.421, y US-3.678.154. Las fuentes de ion fluoruro representativas incluyen: fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amina, monofluorofosfato de sodio y muchas otras. En una realización, la composición de dentífrico comprende fluoruro estannoso o fluoruro sódico, así como mezclas de los mismos.

b) Agente anticálculos

Las composiciones dentífricas de la presente invención pueden comprender también un agente anticálculos que, en una realización, puede estar presente de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 50 %, en peso de la composición dentífrica, en otra realización está presente de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 25 % y, en otra realización, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 %. El agente anticálculos puede seleccionarse del grupo que consiste en polifosfatos (incluidos los pirofosfatos) y sales de los mismos; ácido poliamino propano sulfónico (AMPS) y sales del mismo; poliolefin sulfonatos y sales de los mismos; polivinil fosfatos y sales de los mismos; poliolefin fosfatos y sales de los mismos; difosfonatos y sales de los mismos; ácido fosfonoalcano carboxílico y sales del mismo; polifosfonatos y sales de los mismos; polivinil fosfonatos y sales de los mismos; poliolefin fosfonatos y sales de los mismos; polipéptidos; y mezclas de los mismos. En una realización, las sales son sales de metal alcalino. Los polifosfatos son generalmente utilizados como sus sales de metal alcalino solubles en agua total o parcialmente neutralizadas tales como sales de potasio, sodio, amonio, y mezclas de las mismas. Las sales de polifosfato inorgánicas incluyen tripolifosfato de metal alcalino (p. ej., sodio), tetrapolifosfato, diácido de dialquilmetal (p. ej., disodio), monoácido de trialquilmetal (p. ej., trisodio), hidrógeno fosfato de potasio, hidrógeno fosfato de sodio, hexametáfosfato de metal alcalino (p. ej., sodio), y mezclas de las mismas. Los polifosfatos mayores que los tetrapolifosfatos se encuentran usualmente como productos vítreos amorfos. En una realización los polifosfatos son los fabricados por FMC Corporation, conocidos comercialmente como Sodaphos (n≈6), Hexaphos (n≈13), y Glass H (n≈21, hexametáfosfato de sodio), y mezclas de los mismos. Las sales pirofosfato útiles en la presente invención incluyen sales pirofosfato de metal alcalino, pirofosfato de di-potasio o sodio, tri-potasio o sodio y mono-potasio o sodio, pirofosfato de metal dialcalino, pirofosfato de metal tetraalcalino y mezclas de los mismos. En una realización, la sal de pirofosfato se selecciona del grupo que consiste en pirofosfato trisódico, dihidrógeno pirofosfato disódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato dipotásico, pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$), y mezclas de los mismos. Los poliolefin sulfonatos incluyen aquellos en donde el grupo olefina contiene 2 o más átomos de carbono, y sales de los mismos. Los poliolefin fosfonatos incluyen aquellos en donde el grupo olefina contiene 2 o más átomos de carbono. Los polivinil fosfonatos incluyen el ácido polivinil fosfónico. Los difosfonatos y las sales de los mismos incluyen ácidos azocicloalcano-2,2-difosfónicos y sales de los mismos, iones de ácidos azocicloalcano-2,2-difosfónicos y sales de los mismos, ácido azociclohexano-2,2-difosfónico, ácido azocicloheptano-2,2-difosfónico, ácido N-metil-azocicloheptano-2,3-difosfónico, EHDP (ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico), AHP (ácido azocicloheptano-2,2-difosfónico), etano-1-amino-1,1-difosfonato, diclorometano-difosfonato, etc. El ácido fosfonoalcanocarboxílico o sus sales de metal alcalino incluyen PPTA (ácido fosfonopropanocarboxílico), PBTA (ácido fosfonobutano-1,2,4-tricarboxílico), cada uno de ellos como ácido o en forma de sus sales de metal alcalino. Los poliolefin fosfatos incluyen aquellos en donde el grupo olefina contiene 2 o más átomos de carbono. Los polipéptidos incluyen los ácidos poliaspártico y poliglutámico.

c) Ion estannoso

Las composiciones dentífricas de la presente invención pueden incluir una fuente de ion estannoso. Los iones estannoso pueden ser proporcionados a partir de fluoruro estannoso y/o de otras sales estannosas. Se ha descubierto que el fluoruro estannoso ayuda a reducir la gingivitis, la placa y la sensibilidad y a mejorar las ventajas de aliento. El ion estannoso proporcionado en una composición dentífrica proporcionará eficacia al sujeto que utilice la composición dentífrica. Aunque la eficacia podría incluir ventajas diferentes a la reducción de la gingivitis, la eficacia se define como una cantidad perceptible de reducción *in situ* del metabolismo de placa. Las formulaciones que proporcionan esta eficacia, de forma típica incluyen un nivel estannoso proporcionado por el fluoruro estannoso y/o por otras sales estannosas que varían de aproximadamente 3000 ppm a aproximadamente 15.000 ppm de iones estannosos en la composición dentífrica total. El ion estannoso está presente en una cantidad de aproximadamente 4000 ppm a aproximadamente 12.000 ppm, en una realización de aproximadamente 5000 ppm a aproximadamente 10.000 ppm. Otras sales estannosas incluyen carboxilatos estannosos orgánicos tales como acetato estannoso, gluconato estannoso, oxalato estannoso, malonato estannoso, citrato estannoso, etilenglicóxido estannoso, formiato estannoso, sulfato estannoso, lactato estannoso, tartrato estannoso, y similares. Otras fuentes de ion estannoso incluyen haluros estannosos tales como cloruro estannoso, bromuro estannoso, yoduro estannoso y cloruro estannoso dihidratado. En una realización la fuente de ion estannoso es el fluoruro estannoso y en otra realización es el cloruro estannoso dihidratado. Las sales estannosas combinadas pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 11 %, en peso de las composiciones dentífricas. Las sales estannosas pueden, en una realización, estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 7 %, en otra realización, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, y en otra realización de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3 %, en peso de la composición dentífrica.

d) Agente blanqueante

Puede incluirse un agente blanqueante como sustancia activa en las composiciones de dentífrico de la presente invención. Las sustancias activas adecuadas para el blanqueo se seleccionan del grupo que consiste en peróxidos de metal alcalino y en peróxidos de metal alcalinotérreo, cloritos de metal, perboratos incluidos monohidratos y tetrahidratos, perfosfatos, percarbonatos, peroxiácidos, y persulfatos como, por ejemplo, persulfatos de amonio, potasio, sodio y litio, y combinaciones de los mismos. Los compuestos de peróxido adecuados incluyen peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, peróxido de calcio, peróxido de carbamida, peróxido de magnesio, peróxido de cinc, peróxido de estroncio y mezclas de los mismos. En una realización el compuesto tipo peróxido es peróxido de carbamida. Los cloritos metálicos adecuados incluyen clorito de calcio, clorito de bario, clorito de magnesio, clorito de litio, clorito sódico y clorito potásico. Otras sustancias blanqueadoras adicionales pueden ser hipoclorito y dióxido de cloro. En una realización el clorito es clorito sódico. En otra realización el percarbonato es percarbonato sódico. En una realización los persulfatos son oxonas. El nivel de estas sustancias depende del oxígeno o cloro disponibles, respectivamente, que la molécula sea capaz de proporcionar para blanquear la mancha. En una realización los agentes blanqueantes pueden estar presentes a niveles de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 40 %, en otra realización, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 %, en otra realización de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, y en otra realización de aproximadamente 4 % a aproximadamente 7 %, en peso, de la composición dentífrica. La composición de red de gel puede contener un agente blanqueante o peróxido o puede estar contenida en la fase de vehículo oral. La red de gel puede ayudar en la estabilización de los peróxidos.

e) Agente antimicrobiano

En las composiciones dentífricas de la presente invención pueden incluirse agentes antimicrobianos. Estos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa: 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, conocido habitualmente como triclosano; 8-hidroxiquinolina y sus sales; compuestos de cobre II, incluidos, aunque no de forma limitativa, cloruro de cobre (II), sulfato de cobre (II), acetato de cobre (II), fluoruro de cobre (II) e hidróxido de cobre (II); ácido ftálico y sus sales incluidas, aunque no de forma limitativa, las descritas en US-4.994.262, incluidos ftalato de magnesio monopotasio; clorhexidina; alexidina; hexetidina; sanguinarina; cloruro de benzalconio; salicilanilida; bromuro de domifeno; cloruro de cetilpiridinio (CPC); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC); octenidina; yodo; sulfonamidas; bisbiguanidas; sales fenólicas; delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino; preparaciones de niacina; agentes de ion cinc o estannoso; nistatina; extracto de pomelo; extracto de manzana; aceite de tomillo; timol; antibióticos tales como, por ejemplo, augmentine, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, neomicina, kanamicina, cloruro de cetilpiridinio, y clindamicina; análogos y sales de los anteriores; salicilato de metilo; peróxido de hidrógeno; sales de metal de clorito; y mezclas de todos los anteriores. Los componentes antimicrobianos pueden estar presentes de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 %, en peso de la composición dentífrica. En otra realización, los agentes antimicrobianos comprenden generalmente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, en peso, de las composiciones dentífricas de la presente invención.

f) Agente antiplaca

Las composiciones dentífricas de la presente invención pueden incluir un agente antiplaca tal como sales estannosas, sales de cobre, sales de estroncio, sales de magnesio o una copoliol dimeticona. La copoliol dimeticona se selecciona de alquil C12 - C20 copoliol dimeticonas y mezclas de los mismos. En una realización, la copoliol dimeticona es copoliol cetildimeticona comercializada con el nombre comercial Abil EM90. La copoliol dimeticona, en una realización, puede estar presente a un nivel de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 25 %, en otra realización de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % y, en otra realización, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,5 % en peso de la composición dentífrica.

g) Agente antiinflamatorio

En las composiciones de dentífrico de la presente invención también puede haber presentes agentes antiinflamatorios. Dichos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), oxicamos, salicilatos, ácido propiónico, ácido acético y fenamatos. Estos AINE incluyen, aunque no de forma limitativa, ketorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, diclofenaco, etodolac, indometacina, sulindac, tolmetina, ketoprofeno, fenoprofeno, piroxicam, nabumetona, aspirina, diflunisal, meclofenamato, ácido mefenámico, oxifenbutazona, fenilbutazona y acetaminofeno. El uso de AINE tal como ketorolac se ha reivindicado en US-5.626.838. En ella se describen los métodos para prevenir y/o tratar carcinoma de células escamosas primario y recurrente de la cavidad oral o la orofaringe mediante administración tópica a la cavidad oral o la orofaringe de una cantidad eficaz de un AINE. Los agentes antiinflamatorios esteroideos adecuados incluyen corticoesteroides tales como la fluccinolona y la hidrocortisona.

h) Nutrientes

Los nutrientes pueden mejorar el estado de la cavidad y se pueden incluir en las composiciones dentífricas de la presente invención. Los nutrientes incluyen minerales, vitaminas, suplementos nutricionales orales, suplementos nutricionales entéricos y mezclas de los mismos. Los minerales útiles incluyen calcio, fósforo, cinc, manganeso, potasio y mezclas de los mismos. Las vitaminas pueden ser incluidas con minerales o utilizadas

independientemente. Las vitaminas adecuadas incluyen vitaminas C y D, tiamina, riboflavina, pantotenato de calcio, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianocobalamina, ácido para-aminobenzoico, bioflavonoides, y mezclas de los mismos. Los suplementos nutricionales orales incluyen aminoácidos, lipótrofos, aceite de pescado, y mezclas de los mismos. Los aminoácidos incluyen, aunque no de forma limitativa, L-triptófano, L-lisina, metionina, treonina, levocarnitina o L-carnitina y mezclas de los mismos. Los lipótrofos incluyen, aunque no de forma limitativa, colina, inositol, betaína, ácido linoleico, ácido linolénico, y mezclas de los mismos. El aceite de pescado contiene grandes cantidades de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 (N-3), ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico. Los suplementos nutricionales enterales incluyen, aunque no de forma limitativa, productos proteicos, polímeros de glucosa, aceite de maíz, aceite de cártamo y triglicéridos de cadena media. Minerales, vitaminas, suplementos nutricionales orales y suplementos nutricionales enterales se describen más detalladamente en Drug Facts and Comparisons (hoja informativa del servicio de información farmacológica), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo., EE. UU, © 1997, págs. 3-17 y 54-57.

i) Antioxidantes

Los antioxidantes se consideran generalmente útiles en las composiciones de dentífrico. Los antioxidantes se describen en textos como, por ejemplo, Cadenas and Packer, *The Handbook of Antioxidants*, © 1996 de Marcel Dekker, Inc. Antioxidantes útiles en la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, vitamina E, ácido ascórbico, ácido úrico, carotenoides, vitamina A, flavonoides y polifenoles, antioxidantes herbales, melatonina, aminoindoles, ácido lipoico y mezclas de los mismos.

i) Agentes analgésicos y anestésicos

También puede haber presentes en las composiciones de dentífrico de la presente invención agentes contra el dolor o agentes desensibilizantes. Los analgésicos son agentes que alivian el dolor actuando a nivel central para aumentar el umbral del dolor sin alterar la consciencia u otras modalidades sensoriales. Estos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa: cloruro de estroncio; nitrato potásico; fluoruro sódico; nitrato sódico; acetanilida; fenacetina; acetofán; tiorfán; espiradolina; aspirina; codeína; tebaína; levorfenol; hidromorfona; oximorfona; fenazocina; fentanilo; buprenorfina; butafanol; nalbufina; pentazocina; hierbas naturales como, por ejemplo, gallaritas; Asarum; Cubebina; Galanga; scutellaria; Liangmianzhen; y Baizhi. Los agentes anestésicos o analgésicos tópicos tales como acetaminofeno, salicilato de sodio, salicilato de trolamina, lidocaína y benzocaína también pueden estar presentes. Estos analgésicos activos se describen detalladamente en *Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology*, cuarta edición, volumen 2, Wiley-Interscience Publishers (1992), págs. 729-737.

k) Antagonistas H-1 y H-2

La presente invención puede también, de forma opcional, comprender antagonistas H-1 y H-2 selectivos incluidos los compuestos descritos en US-5.294.433.

l) Sustancias activas antivirales

Las sustancias activas antivirales en la presente invención incluyen todas las sustancias activas conocidas que se usan de forma rutinaria para tratar las infecciones víricas. Dichas sustancias activas antivirales se describen en Drug Facts and Comparisons, Wolters Kluwer Company, © 1997, págs. 402(a)-407(z). Ejemplos específicos incluyen sustancias activas antivirales descritas en US-5.747.070, concedida el 5 de mayo de 1998. Dicha patente describe el uso de sales estannosas para el control vírico. Las sales estannosas y otras sustancias activas antivirales se describen con más detalle en Kirk & Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Tercera Edición, Volumen 23, Wiley-Interscience Publishers (1982), págs. 42-71. Las sales estannosas que se pueden usar en la presente invención incluirían carboxilatos estannosos orgánicos y haluros estannosos inorgánicos. Aunque se pueden usar fluoruros estannosos, de forma típica solo se utilizan junto con otros haluros estannosos o uno o más carboxilatos estannosos u otro agente terapéutico.

m) Quelantes

Los agentes quelantes son capaces de acomplejar el calcio encontrado en las paredes celulares de las bacterias y pueden también romper la placa al eliminar calcio de los puentes de calcio que ayudan a mantener esta biomasa intacta. Los agentes quelantes adecuados incluyen ácido tartárico y las sales del mismo, ácido cítrico y citratos de metales alcalinos, pirofosfatos solubles, policarboxilatos poliméricos aniónicos, y combinaciones de los mismos.

n) Agentes antierosión

Las presentes composiciones contienen opcionalmente agentes antierosión tales como los descritos en el documento US-6.685.920 de titularidad compartida. La erosión dental es una pérdida permanente de sustancia dental de la superficie por la acción de sustancias químicas tales como abrasivos ásperos y ácidos, en oposición a la desmineralización subsuperficial o caries producida por acción bacteriana. Los agentes antierosión descritos en el anterior tienen afinidad por la superficie dental. Estos agentes, bien se unen a la superficie dental, o forman compuestos o complejos insolubles sobre la superficie dental, conformando de esta forma una película o recubrimiento protector

sobre la superficie dental. Como resultado de estos recubrimientos protectores, los dientes quedan provistos de una resistencia y protección notables contra los desafíos que representa la erosión dental durante periodos amplios de tiempo tras el uso de la composición que contiene estos agentes. Los agentes antierosión útiles incluyen agentes tensoactivos minerales poliméricos tales como polímeros fosforilados condensados; polifosfonatos; policarboxilatos y polímeros sustituidos con carboxi; copolímeros de monómeros que contienen fosfato o fosfonato o polímeros con monómeros etilénicamente insaturados, aminoácidos, o con otros polímeros seleccionados de proteínas, polipéptidos, polisacáridos, poli(acrilato), poli(acrilamida), poli(etacrilato), poli(hidroxiálquilmecrilato), poli(alcohol vinílico), poli(anhídrido maleico), poli(maleato), poli(amida), poli(etilenamina), poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), poli(acetato de vinilo) o poli(bencilcloruro de vinilo); y mezclas de los mismos. También, los agentes antierosión útiles son iones metálicos seleccionados de estannoso, cinc y cobre, que depositan sobre el diente una película o precipitado muy insoluble de compuestos o complejos formados a partir de la reacción de los iones metálicos con otros ingredientes de la composición oral y/o componentes de la superficie del esmalte.

o) Sustancias activas adicionales

Otras sustancias activas adecuadas para su uso en la presente invención pueden incluir, aunque no de forma limitativa, insulina, esteroides, materiales naturales, remedios derivados de hierbas y otras plantas. De forma adicional, también pueden incluirse agentes antigingivitis o para el cuidado de las encías conocidos en la técnica. De forma opcional, pueden también incluirse componentes que transmitan una sensación de limpieza a los dientes. Estos componentes pueden incluir, por ejemplo, bicarbonato sódico o Glass-H. También, se sabe que, en determinadas formas de terapia, pueden ser útiles combinaciones de dichos agentes anteriormente mencionados para obtener un efecto óptimo. Por consiguiente, por ejemplo, un agente antimicrobiano y un agente antiinflamatorio pueden ser combinados en una única composición de dentífrico para proporcionar una eficacia combinada. Se pueden usar también otros ingredientes, tales como materiales que proporcionan beneficios antisensibilidad.

Los agentes opcionales para ser utilizados incluyen materiales tan conocidos como polímeros aniónicos sintéticos, incluidos poli(acrilatos) y copolímeros de anhídrido o ácido maleico y metil vinil éter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, así como, p. ej., el ácido poliamino propano sulfónico (AMPS), el citrato de cinc trihidratado, polifosfatos (p. ej. tripolifosfato; hexametáfosfato), difosfonatos (p. ej., EHDP; AHP), polipéptidos (tales como los ácidos poliaspártico y poliglutámico), y mezclas de los mismos. De forma adicional, la composición de dentífrico puede incluir un vehículo polímero como, por ejemplo, los descritos en US-6.682.722 y US-6.589.512 y las solicitudes US-10/424.640 y US-10/430.617.

2. Vehículos orales adicionales

a) Agentes tamponantes

Las composiciones de uso oral pueden contener un agente tamponante. Los agentes tamponantes, como se usa en la presente memoria, se refieren a agentes que pueden utilizarse para ajustar el pH de las composiciones de uso oral a un intervalo de aproximadamente pH 3.0 a aproximadamente pH 10. Los agentes tamponadores incluyen hidróxidos de metal alcalino, hidróxido amónico, compuestos de amonio orgánico, carbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos, fosfatos, imidazol, y mezclas de los mismos. Los agentes tamponadores específicos incluyen fosfato monosódico, fosfato trisódico, benzoato sódico, ácido benzoico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales de carbonato de metal alcalino, carbonato sódico, imidazol, sales pirofosfato, ácido cítrico y citrato sódico. Los agentes tamponantes se utilizan a un nivel de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 %, preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, y más preferiblemente de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 3 %, en peso de la composición oral.

b) Materiales de pulido abrasivo

En las composiciones orales también se puede incluir un material de pulido abrasivo. El material de pulido abrasivo cuyo uso se contempla en las composiciones de la presente invención puede ser cualquier material que no desgaste excesivamente la dentina. Los materiales de pulido abrasivo típicos incluyen sílice que incluyen geles y precipitados; alúminas; fosfatos que incluyen ortofosfatos, polimetáfosfatos, y pirofosfatos; y mezclas de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen ortofosfato dicálcico dihidratado, pirofosfato cálcico, fosfato tricálcico, polimetáfosfato cálcico, polimetáfosfato sódico insoluble, sílice de cascarilla de arroz, alúmina hidratada, beta pirofosfato cálcico, carbonato cálcico, y materiales abrasivos resinosos tales como productos en forma de partículas obtenidos de la condensación de urea y formaldehído y otros tales como los descritos por Cooley y col. en US-3.070.510, concedida el 25 de diciembre de 1962. También se pueden usar mezclas de abrasivos. Si la composición oral o fase particular comprende un polifosfato que tiene una longitud de cadena promedio de aproximadamente 4 o más, los abrasivos que contienen calcio y alúmina son abrasivos no preferidos. El abrasivo más preferido es sílice.

Se prefieren los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos debido a sus ventajas únicas de excepcional capacidad de limpieza y pulido dental sin desgastar excesivamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivo de tipo sílice en la presente invención, así como otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partículas promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 30 micrómetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 15 micrómetros. El abrasivo puede ser sílice precipitada o

geles de sílice tales como los xerogeles de sílice descritos en Pader y col. US-3.538.230, concedida el 2 de marzo de 1970, y en DiGiulio, US-3.862.307, concedida el 21 de enero de 1975. Son preferidos los serogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division. También preferidos son los materiales de sílice precipitada tales como los comercializados por J. M. Huber Corporation con el nombre comercial "Zeodent", especialmente la sílice con la denominación "Zeodent 119". Los tipos de abrasivos dentales de tipo sílice útiles en las pastas de dientes de la presente invención se describen más detalladamente en la patente US-4.340.583, concedida el 29 de julio de 1982. También se describen productos abrasivos de sílice en las patentes concedidas a Rice US-5.589.160; US-5.603.920; US-5.651.958; US-5.658.553; y US-5.716.601. El abrasivo en las composiciones de uso oral descritas en la presente memoria está generalmente presente a un nivel de aproximadamente 6 % a aproximadamente 70 % en peso de la composición. Preferiblemente, las composiciones de uso oral contienen de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % de abrasivo, en peso de la composición oral.

c) Dióxido de titanio

También se puede añadir dióxido de titanio a la presente composición. El dióxido de titanio es un polvo blanco que proporciona opacidad a las composiciones. El dióxido de titanio generalmente comprende de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición.

d) Agentes colorantes

También se pueden añadir agentes colorantes a la presente composición. El agente colorante puede estar en forma de solución acuosa, preferiblemente 1 % de agente colorante en una solución de agua. También pueden usarse pigmentos, agentes exfoliantes, polvos de carga, talco, mica, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, oxiclورو de bismuto, óxido de cinc, y otros materiales capaces de crear un cambio visual en las composiciones de uso oral. Las soluciones de color y otros agentes generalmente comprenden de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición.

e) Componentes aromatizantes

Los componentes aromatizantes adecuados incluyen aceite de menta verde, aceite de clavo de olor, mentol, anetol, salicilato de metilo, eucaliptol, cassia, acetato de 1-mentilo, salvia, eugenol, esencia de perejil, oxanona, alfa-irisona, mejorana, limón, naranja, propenil guaetol, canela, vainillina, etilvainillina, heliotropina, cis-4-heptenal, diacetilo, acetato de metil-para-terc-butilfenilo, arándano rojo, chocolate, té verde y mezclas de los mismos. Los agentes refrescantes también pueden formar parte del sistema saborizante. Los agentes refrescantes adecuados para las composiciones de la presente invención incluyen agentes de tipo parametano-carboxamida como, por ejemplo, la N-etil-p-metano-3-carboxamida (conocida comercialmente como WS-3, WS-23, WS-5), MGA, TK-10, Physcool, y mezclas de los mismos. Pueden usarse agentes de salivación, agentes de calentamiento, agentes de adormecimiento, y otros materiales opcionales para transmitir una señal mientras se usa la composición de uso oral. Una composición de sabor se usa, generalmente, en las composiciones para el cuidado bucal a un nivel de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición para el cuidado bucal. Preferiblemente, la composición saborizante, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 4 %, más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 % y, con máxima preferencia, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 %, en peso de la composición.

f) Agentes edulcorantes

También se pueden añadir agentes edulcorantes a las composiciones. Estos incluyen sacarina, dextrosa, sacarosa, lactosa, xilitol, maltosa, levulosa, aspartamo, ciclamato sódico, D-triptófano, dihidrocalconas, acesulfamo, sucralosa, neotamo, y mezclas de los mismos. Asimismo, se pueden incorporar diversos agentes colorantes a la presente invención. Los agentes edulcorantes se utilizan generalmente en las pastas dentífricas a niveles de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición.

g) Agentes espesantes

Aunque la composición oral de la presente invención se estructura o espesa por la red de gel, se pueden utilizar agentes de espesamiento adicionales, tales como espesantes poliméricos. En alguna realización, la mayoría del estructurante de la composición oral procede de la red de gel. En otra realización, la mayoría del estructurante puede ser de un agente espesante polimérico proporcionando la red de gel un estructurante adicional a la composición oral.

Los agentes espesantes adecuados preferidos son polímeros de carboxivinilo, carragenato, hidroxietilcelulosa, laponita y sales solubles en agua de éteres de celulosa como la carboximetilcelulosa de sodio y la carboximetil-hidroxietilcelulosa de sodio. También se pueden utilizar gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, goma arábica y goma tragacanto. Para mejorar aún más la textura, se puede utilizar silicato de magnesio y aluminio coloidal o sílice finamente dividida como parte del espesante. Los agentes espesantes pueden incluir compuestos poliméricos de tipo poliéter, p. ej., polietileno u óxido de polipropileno (PM de 300 a 1.000.000), terminalmente protegidos con grupos alquilo o acilo que contienen de 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono.

Una clase adecuada de agentes espesantes o gelificantes incluye una clase de homopolímeros de ácido acrílico reticulado con un alquiléter de pentaeritrita o un alquiléter de sacarosa o carbómeros. Los carbómeros son comercializados por B.F. Goodrich como la serie Carbopol®. Los carbopoles, especialmente, incluyen Carbopol 934, 940, 941, 956 y mezclas de los mismos.

Los copolímeros de monómeros de lactida y glicólida, en los que el copolímero tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1000 a aproximadamente 120.000 (promedio), son útiles para suministrar sustancias activas a los sacos periodontales o alrededor de los sacos periodontales en forma de "vehículo subgingival de tipo gel". Estos polímeros se describen en US-5.198.220; US-5.242.910; y US-4.443.430.

Pueden utilizarse agentes espesantes en una cantidad de aproximadamente 0 % a aproximadamente 15 %, o de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 6 %, en otra realización de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición de uso oral total. La composición oral puede estar esencialmente exenta de agentes espesantes si se estructura o espesa por la red de gel. En otras realizaciones, una pequeña cantidad de un agente espesante, tal como de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % o de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,5 % puede utilizarse en combinación con la red de gel. La cantidad específica de agente espesante se seleccionará basándose en la reología y función deseadas de la red de gel.

h) Humectante

Un humectante puede evitar que la composición de dentífrico se endurezca cuando queda expuesta al aire y proporcionar una sensación de humedad en la boca. Se requiere un disolvente en la fase de red de gel. Puede añadirse un humectante o disolvente adicional a la fase del vehículo oral. Los humectantes adecuados para la presente invención incluyen agua, alcoholes polihidroxilados comestibles como, por ejemplo, glicerina, sorbitol, xilitol, butilenoglicol, polietilenglicol, propilenglicol, y combinaciones de los mismos. Sorbitol, glicerina, agua, y combinaciones de los mismos son humectantes preferidos. El humectante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 95 %, y de aproximadamente 1 % a aproximadamente 90 %. La fase de vehículo oral puede prepararse también sin un humectante. La composición de uso oral estructurada con una red de gel en vez de un espesante polimérico típico, o con niveles bajos de espesantes poliméricos, puede no requerir un humectante o puede permitir bajos niveles de humectantes. La composición de uso oral con la red de gel proporcionará de forma típica una sensación en boca húmeda y/o no llegará a secarse cuando se expone al aire. Una composición de red de gel podría estar exenta de humectantes o anhídrida para el uso como una composición adhesiva de una dentadura.

i) Tensioactivos

Puede añadirse otro tensioactivo a la fase de vehículo oral de la composición de uso oral. Este puede ser el mismo tensioactivo que se añade a la fase de red de gel o un tensioactivo diferente. Un tensioactivo puede ayudar en la limpieza o espumación de la composición oral. Los tensioactivos adecuados se describen anteriormente en la sección de red de gel.

C. Proceso de preparación de una composición oral

Un aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar una composición oral de la presente invención. El proceso de fabricación de una composición oral comprende (a) calentar la sustancia anfífilica grasa, un tensioactivo secundario y disolvente a una temperatura suficiente para permitir el reparto del tensioactivo secundario y el disolvente en la sustancia anfífilica grasa, de forma típica al menos a aproximadamente 5 °C por encima de la temperatura de fusión de la sustancia anfífilica grasa y (b) enfriar la premezcla por debajo de la temperatura de fusión de la sustancia anfífilica grasa para formar la red de gel. Pueden añadirse los ingredientes del vehículo oral en cualquier momento durante el proceso tal como antes del calentamiento, durante el calentamiento, antes del enfriamiento o después del enfriamiento. Puede desearse añadir ciertos ingredientes de vehículo oral después del calentamiento, como el sabor.

En una realización de la presente invención, la fase de red de gel de la presente invención puede prepararse calentando la sustancia anfífilica grasa, el tensioactivo secundario y disolvente a un nivel de al menos 5 °C por encima de la temperatura de fusión de la sustancia anfífilica grasa. El calentamiento puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 90 °C, de forma típica de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 90 °C. Preferiblemente, los materiales se añaden antes del calentamiento, durante el calentamiento, después del calentamiento, durante el enfriamiento y después del enfriamiento. Tras calentarse, la mezcla se enfría a un nivel en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C. Dependiendo del tamaño del lote, el equipo, los materiales específicos y el tiempo, la mezcla puede enfriarse mezclando solo, mediante un baño de hielo o pasando la mezcla a través de un intercambiador de calor. Como resultado de esta etapa de enfriamiento, las sustancias anfífilicas grasas y el tensioactivo secundario se cristalizan para formar una red de gel cristalina.

Métodos alternativos para preparar el componente de red de gel incluyen tratamiento sónico y/o molienda de la sustancia anfífilica grasa, el tensioactivo secundario y el disolvente, mientras se calientan estos componentes, para reducir el tamaño de partículas de la fase de sustancia anfífilica grasa fundida. Esto da como resultado un aumento en la superficie específica de la fase de sustancia anfífilica grasa, que permite que el tensioactivo

secundario y el disolvente se hinchen en la fase de sustancia anfífilica grasa. Otra variación adecuada para preparar la red de gel incluye el calentamiento y el mezclado de la sustancia anfífilica grasa y el tensioactivo secundario en primer lugar, y después añadir dicha mezcla al disolvente.

5 La red de gel puede utilizarse por sí misma para estructurar o espesar la composición oral para proporcionar la reología deseada. La red de gel puede utilizarse también en combinación con otros materiales espesantes. La red de gel puede formularse para producir un dentífrico que tiene una reología que permite que se suspendan los sólidos y otras partículas, se dispensen fácilmente desde un recipiente, levantado sobre la cabeza de un cepillo de dientes una vez que se dispensa el dentífrico, baja o nula astringencia cuando se dispensa, facilidad de dispersión en la boca, y otras propiedades reológicas deseadas de un dentífrico.

15 La viscosidad del dentífrico es de forma típica de aproximadamente 8 a aproximadamente 100 BKU, de aproximadamente 15 a aproximadamente 80 BKU y normalmente de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 BKU. Como se usa en la presente memoria, BKU es la unidad de la viscosidad. El viscosímetro es un viscosímetro Brookfield, Modelo 1/2 RVT (1/2 de fuerza del resorte), con un soporte "Helipath" de Brookfield. El husillo es un husillo con forma de T de "serie E" convencional. El viscosímetro se coloca en el soporte Helipath y se nivela mediante niveles de burbuja. Se conecta el husillo de tipo E, y el viscosímetro se ajusta a 2,5 RPM mientras está en funcionamiento. Se mide la viscosidad después de 1 minuto y la temperatura es constante a 25 °C. La composición dentífrica tendrá una reología aceptable, buena textura, aspecto estético agradable, y un peso específico desgasificado de aproximadamente 20 0,9 a aproximadamente 1,8 y puede ser de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,6.

D. Métodos de uso

25 Las composiciones de la presente invención se usan de una manera convencional para limpiar los dientes. Generalmente, un método de utilizar un dentífrico para limpiar los dientes comprende aplicar la composición de la presente invención a un cepillo de dientes, cepillar los dientes durante un periodo de tiempo, y a continuación enjuagar el dentífrico de la boca. De forma típica, se usa de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 gramos de pasta de dientes.

Ejemplos no limitativos

30 Las composiciones de uso oral ilustradas en los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas de las composiciones de uso oral de la presente invención, aunque no deben ser consideradas como limitativas de las mismas.

Ejemplos de composiciones de uso oral

35 Los siguientes Ejemplos 1, 2, 4, 6-8, 10, 12-16 y 18 ilustran realizaciones específicas de la composición de uso oral según la presente invención utilizando redes de gel. Los Ejemplos comparativos 3, 5, 9, 11 y 17 están fuera del alcance de la invención.

40 En los Ejemplos 1-4 se forma una red de gel en la Etapa 1 y después se añaden otros vehículos orales a la red de gel. Para los Ejemplos 1-4, los ingredientes de la Etapa 1 se combinan en un recipiente de mezclado y se calientan entre aproximadamente 75 °C a aproximadamente 90 °C mientras se está mezclando. La mezcla se vuelve a mezclar y después se enfría a aproximadamente 25 °C para formar una red de gel cristalina. Una vez que se ha formado la red de gel, se añaden los ingredientes de la Etapa 2 de forma individual o premezclados y mezclados para formar la composición oral. De forma típica, el sabor se añade como ingrediente final para minimizar la pérdida volátil.

Ejemplos 1 – 4:

Premezcla	Ingredientes	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
1	Agua	31,15 %		25,70 %	31,88 %
1	Glicerina (a 99,7 %)	38,00 %	69,45 %		44,00 %
1	Sorbitol (a 70 %)			20,0 %	
1	Laurilsulfato de sodio (a 28 %)	3,00 %	3,50 %	5,00 %	7,00 %
1	Alcohol cetílico	1,90 %	1,50 %	3,00 %	2,20 %
1	Alcohol estearílico	1,90 %	1,50 %	3,00 %	2,20 %
2	Fluoruro sódico	0,24 %	0,24 %		0,24 %
2	Monofluorofosfato disódico (MFP)			0,80 %	
2	Carbonato de calcio (piedra caliza molida 2531)			40,00 %	
2	Sílice	17,00 %	17,00 %		5,00 %
2	Pirofosfato sódico	1,00 %	1,00 %		
2	Pirofosfato tetrasódico	3,85 %	3,85 %	1,00 %	6,00 %
2	Sacarina sódica	0,46 %	0,46 %	0,50 %	0,48 %

ES 2 656 344 T3

2	Dióxido de titanio	0,50 %	0,50 %		
	Aroma de menta piperita	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %

- 5 En los Ejemplos 5-14, la red de gel se forma mientras se hace la composición de uso oral. Todos los materiales que aparecen en los Ejemplos 5-14 pueden añadirse en cualquier momento siempre que la sustancia anfífila grasa, tensioactivo secundario y disolvente necesarios para hacer la red de gel sean añadidos antes de la etapa de calentamiento y la etapa de enfriamiento. En estas realizaciones, el sabor también se añade como ingrediente final.

Ejemplos 5 – 9:

Ingredientes	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Agua	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Sorbitol (a 70 %)	50,00 %	50,00 %	50,00 %	50,00 %	50,00 %
Cocoamidopropil betaína (al 30 %)	4,00 %				
Alquil C10-16 gliceril sulfonato de sodio (al 47,5 %)		2,53 %			
Sarcosinato LN30 (al 30 %)			4,00 %		
Cocoil metil taurato de sodio (al 30 %)				4,00 %	
Cloruro de cetilpiridinio					1,20 %
Alcohol cetílico	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %
Alcohol estearílico	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %
Fluoruro sódico	0,24 %	0,24 %	0,24 %	0,24 %	0,24 %
Sílice	17,00 %	17,00 %	17,00 %	17,00 %	17,00 %
Pirofosfato sódico	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %
Pirofosfato tetrasódico	3,85 %	3,85 %	3,85 %	3,85 %	3,85 %
Sacarina sódica	0,46 %	0,46 %	0,46 %	0,46 %	0,46 %
Dióxido de titanio	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %
Aroma de menta piperita	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %

- 10 Ejemplos 10 – 14:

Ingredientes	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14
Agua	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Sorbitol (a 70 %)	50,00 %	50,00 %	50,00 %	50,00 %	50,00 %
Laurilsulfato de sodio (al 28 %)	2,00 %	4,00 %	4,00 %	4,00 %	4,00 %
Cocoamidopropil betaína (al 30 %)	2,00 %				
Alcohol cetílico	2,00 %		1,50 %	1,50 %	1,50 %
Alcohol estearílico	2,00 %	1,00 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %
Alcohol behénico (Lanette-22)		2,50 %			
Carboxi metil celulosa			0,50 %		
Goma xantano (Keltrol-F)				0,50 %	
Carragenato iota					0,50 %
Fluoruro sódico	0,24 %	0,24 %	0,24 %	0,24 %	0,24 %
Sílice	17,00 %	17,00 %	17,00 %	17,00 %	17,00 %
Pirofosfato sódico	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %
Pirofosfato tetrasódico	3,85 %	3,85 %	3,85 %	3,85 %	3,85 %
Sacarina sódica	0,46 %	0,46 %	0,46 %	0,46 %	0,46 %
Dióxido de titanio	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %
Aroma de menta piperita	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %

En los Ejemplos 15-18, la red de gel se forma en la Etapa 1 y los otros ingredientes se añaden en la Etapa 2 con el sabor añadido al final, cuando el lote está frío.

Ejemplos 15 – 18:

Etapa	Ingredientes	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18
1	Agua	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
1	Sorbitol (a 70 %)	50 %	50 %	50 %	50 %
1	Fosfolípido PTM (al 30 %)			1,50 %	2,50 %
1	Laurilsulfato de sodio (a 28 %)	2,50 %	1,50 %		
1	Alcohol cetílico	3,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %
1	Alcohol estearílico	3,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %
2	Fluoruro sódico	0,24 %	0,24 %	0,24 %	0,24 %
2	Lauroilsulfato de sodio (al 30 %)	2,00 %			2,00 %
2	Cetilbetaína		2,50 %	2,50 %	
2	Sílice	17,00 %	17,00 %	17,00 %	17,00 %
2	Pirofosfato sódico	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %
2	Pirofosfato tetrasódico	3,85 %	3,85 %	3,85 %	3,85 %
2	Sacarina sódica	0,46 %	0,46 %	0,46 %	0,46 %
2	Dióxido de titanio	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %
	Aroma de menta piperita	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %

5 En otros ejemplos, se puede formar un dentífrico concentrado. El dentífrico concentrado se estructura mediante una red de gel. Tras el envasado, un disolvente, preferiblemente agua, podría añadirse al dentífrico concentrado para formar dentífrico con unos niveles típicos de sustancias activas y reología para el cepillado. Una composición para el cuidado oral estructurada por una red de gel retiene una estructura homogénea cuando se diluye con cantidades en exceso de agua u otros disolventes. Esto está en contraste con las composiciones de uso oral espesadas poliméricas típicas. El dentífrico concentrado puede formularse para contener dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, o más de la cantidad de sustancias activas o materiales sólidos como en las composiciones dentífricas típicas. El dentífrico concentrado puede diluirse antes del uso o durante el uso.

15 Se puede usar más de una composición de red de gel en una composición de uso oral. Se pueden usar dos o más composiciones de redes de gel para proporcionar estructura a la composición de uso oral. De manera alternativa, una composición de red oral se puede usar para proporcionar estructura a la composición de uso oral y una segunda red de gel para ayudar en la administración de un material, tal como un aroma. Se pueden desear también dos o más composiciones de redes de gel para conseguir determinadas apariencias visuales tal como productos a rayas o multicolores. Puede desearse tener más de una composición de red de gel en una composición para el cuidado oral para proporcionar estabilidad de color, administración del aroma o incorporar materiales incompatibles. La composición de red de gel puede también ayudar a secuestrar aromas u otros materiales orgánicos grandes para diversos tipos de expresiones de aromas. La composición de red de gel puede ayudar también en la administración de materiales catiónicos, aniónicos, hidrófobos, insolubles, o solubles o combinaciones de los mismos. Esto puede ser beneficioso en la administración de materiales incompatibles. La composición de red de gel puede ayudar también a dirigir la administración, liberación, o administración extendida de materiales tales como sustancias activas, aromas, u otros materiales por motivos estéticos u otros beneficios.

Métodos y ejemplos analíticos

30 Los siguientes métodos se usan para identificar redes de gel.

Método de calorimetría de barrido diferencial

35 La temperatura de fusión de cadena de la capa en la red de gel que comprende la una o más sustancias anfífilas grasas (*es decir*, la temperatura de transición de fusión para la red de gel) puede obtenerse utilizando calorimetría de barrido diferencial según el siguiente método. Utilizando un equipo de DSC modelo Q100 de TA Instruments, se introducen aproximadamente 50 mg de la premezcla de red de gel o la composición de uso oral final que contiene la red de gel en una cesta de DSC de acero inoxidable de alto volumen. La muestra, junto con una cesta de referencia vacía, se introduce en el instrumento. Las muestras se analizan usando el siguiente programa de condiciones/temperatura: Purga de nitrógeno, equilibrar a 5,00 °C hasta que se alcanza una isoterma durante 2,00 min. 40 Aumentar la temperatura a una velocidad de 3,00 °C/min hasta 90,00 °C. Cada muestra se analiza por duplicado. Los datos resultantes de la DSC se analizan con el programa informático de análisis TA Instruments Universal.

45 El uso de la DSC para medir la temperatura de transición de fusión de los geles de red se describe además por T. de Vringer y col., *Colloid and Polymer Science*, vol. 265, 448-457 (1987); y H.M. Ribeiro y col., *Intl. J. of Cosmetic Science*, vol. 26, 47-59 (2004).

Método de análisis de rayos X

5 La dispersión de rayos x de ángulo pequeño (“SAXS”) como se usa para resolver estructuras periódicas en mesofase es esencialmente una técnica de difracción de rayos x. Se usa junto con la difracción de rayos x de ángulo amplio (“WXR”) para caracterizar estructuras de agregados tales como micelas, redes de gel, lamelas, cristales líquidos hexagonales y cúbicos. Las diferentes mesofases que muestran estructuras periódicas se pueden caracterizar por las posiciones relativas (separación d) de sus reflexiones como se derivan de la ecuación de Bragg ($d = \lambda / 2 \text{Sen} \theta$) donde d representa la separación interplanar, λ la longitud de onda de la radiación y θ el ángulo de dispersión (difracción).

10 La fase de red de gel de lamela unidimensional se caracteriza por la relación de las separaciones interplanares $d_1/d_1, d_1/d_2, d_1/d_3, d_1/d_4, d_1/d_5$ que tienen los valores 1:2:3:4:5 etc. en la región SAXS (orden de intervalo largo) y una o dos reflexión(ones) invariantes en la región WXR (intervalo corto) centradas alrededor de 0,35 y 0,45 nm (3,5 y 4,5 Å) en un fondo de halo grande. Otras mesofases (p. ej., hexagonales o cúbicas) tendrán relaciones de separación de característicamente diferentes.

15 Se recogieron los datos de WXR en el modo transmisión en un difractómetro STADI-P de Stoe equipado con un detector sensible a la posición de la placa de imagen. El espécimen se sitúa entre dos películas Milar en soporte de muestras y se coloca en la trayectoria del haz de rayos x. El detector IP tiene un ángulo sólido de aproximadamente $120^\circ 2\theta$ y registra haces de rayos x difractados simultáneamente. Los datos se recogen y analizan utilizando el software XPOW.

20 Se recogieron los datos de SAXS en un generador de ánodo giratorio Rigaku con un filamento de foco fino equipado con un detector de área 2-dimensional HI-STAR de Bruker-AXS. La instalación tiene una cámara evacuada, que aloja el espécimen, unida a un tubo evacuado que conduce al detector para reducir la dispersión de aire. El soporte de la muestra de espécimen consiste en placas de cobre con pequeñas cavidades rectangulares para mantener el material de tipo fluido y permitir también la transmisión del haz de rayos x. Las aberturas de las cavidades se sellan con ventanas de kapton para proporcionar un entorno al vacío exento de fugas. Los datos 2-D se integraron azimutalmente y se redujeron a intensidad frente al vector dispersión (q) o su d equivalente mediante una combinación de software GADDS y con módulos de software caseros implementando técnicas conocidas sobre la plataforma Igor.

25

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición de dentífrico o dentífrico concentrado que comprende:
- 5 a) una fase de red de gel que comprende:
- 10 i) una o más sustancias anfífilas grasas, en donde dichas una o más sustancias anfífilas grasas comprenden una combinación de alcohol cetílico y alcohol estearílico;
- 10 ii) un tensioactivo secundario que es un tensioactivo aniónico; y
- 10 ii) uno o más disolventes; y
- 15 b) una fase de vehículo oral, en donde dicha fase de vehículo oral comprende un abrasivo de sílice.
2. La composición de dentífrico o dentífrico concentrado según la reivindicación anterior, en donde dicha fase de vehículo oral comprende otro tensioactivo secundario.
3. La composición de dentífrico o dentífrico concentrado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la composición oral está prácticamente libre de materiales espesantes poliméricos.
- 20 4. La composición de dentífrico o dentífrico concentrado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la composición oral comprende más de una red de gel.
- 25 5. La composición de dentífrico o dentífrico concentrado de la reivindicación 1, en donde la relación de peso de la sustancia anfífilica grasa al tensioactivo secundario en la fase de red de gel es superior a 1:5, preferiblemente de 1:3 a 100:1, y más preferiblemente más de 1:1 a 20:1 e incluso más preferiblemente más de 2:1 a 10:1.
- 30 6. La composición de dentífrico o dentífrico concentrado según la reivindicación 1, en donde la composición de dentífrico además comprende sustancias activas cosméticas y/o terapéuticas, en donde las sustancias activas incluyen agentes anticálculos, fuentes de ion fluoruro, fuentes de ion estannoso, agentes blanqueantes, agentes antimicrobianos, agentes antiplaca, agentes antiinflamatorios, nutrientes, antioxidantes, agentes antivirales, agentes analgésicos y anestésicos, antagonistas H-2, y mezclas de los mismos.
- 35 7. La composición de dentífrico o dentífrico concentrado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fase de red de gel se obtiene
- 40 a) combinando la sustancia anfífilica grasa, teniendo una temperatura de fusión de cadena, el tensioactivo secundario, y disolvente a una temperatura suficiente para permitir el reparto de dicho tensioactivo secundario y dicho disolvente en dicha sustancia anfífilica grasa para formar una mezcla; y
- 40 b) enfriando dicha mezcla por debajo de la temperatura de fusión de cadena de dicha sustancia anfífilica grasa para formar la red de gel.
- 45 8. Un proceso para preparar una composición de dentífrico o dentífrico concentrado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores comprendiendo las etapas de:
- 50 a) combinar una sustancia anfífilica grasa teniendo una temperatura de fusión de cadena, un tensioactivo secundario, y disolvente a una temperatura suficiente para permitir el reparto de dicho tensioactivo secundario y dicho disolvente en dicha sustancia anfífilica grasa para formar una mezcla;
- 50 b) enfriar dicha mezcla por debajo de la temperatura de fusión de cadena de dicha sustancia anfífilica grasa para formar una red de gel; y
- 55 c) añadir los materiales de vehículo oral sobre la red de gel para formar la composición de dentífrico o dentífrico concentrado.
9. El proceso según la reivindicación 8 en combinación con la reivindicación 3 a 7 en donde el tensioactivo adicional se añade en la etapa c).